

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 31 mai 2018
Par Mlle Laure YOYOTTE-HUSSON**

**POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES DE TYPE II :
Généralités, cas particulier de la grossesse et rôle du pharmacien
officinal dans l'éducation thérapeutique du patient**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie – Université de Lille, Pharmacien hospitalier – CH d'Armentières

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique – Université de Lille, Pharmacien Hospitalier – CH de Loos-Haubourdin

Membres extérieurs : Monsieur le Docteur David ALAPINI, Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens Nord-Pas-de-Calais – Docteur en pharmacie, Dunkerque

Monsieur le Docteur Erick VERLET, Chef du service de Médecine Interne et d'Endocrinologie – Docteur en médecine, CH de Dunkerque



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse – B.P. 83 – 59006 LILLE CEDEX
Tél. : 03.20.96.40.40 – Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Bernard Gressier, je tiens en premier lieu à vous remercier pour l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse ainsi que pour vos précieux enseignements durant toutes ces années du cursus pharmaceutique.

A Monsieur le Professeur Thierry Dine, je tiens à vous adresser mes remerciements les plus sincères pour votre disponibilité, pour l'intérêt que vous avez manifesté à l'égard de ce travail ainsi que pour l'ensemble de vos enseignements qui ont largement contribué à me faire aimer la pharmacologie.

A Monsieur le Docteur David Alapini, je vous adresse des remerciements particuliers pour l'implication dont vous avez fait preuve lors de l'ensemble de mes stages universitaires et pour la qualité de la formation que vous m'avez apportée. Je vous prie de croire que vous représentez à mes yeux un modèle professionnel tant par votre parcours, votre dynamisme, votre amour de la profession que par votre rigueur. J'espère que mon travail est à la hauteur de vos attentes.

A Monsieur le Docteur Erick Verlet, je tenais à vous remercier pour le chaleureux accueil que vous m'avez réservé lors de mon stage de 5^{ème} année dans votre service. Durant ce stage, j'ai pu être confrontée à de nombreuses pathologies endocriniennes dont le cas de PEA de type II utilisé dans ce travail. Vous me faites l'honneur d'être dans mon jury de thèse, soyez assuré de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Emmanuelle Richard et l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie du Palais à Dunkerque, je tiens à vous remercier pour le temps et la patience que vous avez accordés à ma formation lors de mes stages.

A Madame le Docteur Annie Hornstein, Monsieur le Docteur Fabrice Hornstein et l'ensemble des équipes de la Pharmacie de la République et de la Pharmacie Saint- Pol Jardins à Saint-Pol-sur-mer, je vous remercie de m'avoir permis de travailler au sein de vos officines et d'avoir complété ma formation grâce aux compétences de chacun des membres de vos équipes.

A mes parents, merci pour l'éducation et l'amour que vous m'avez transmis. Sans vous, je ne serais pas qui je suis et je ne serais pas là où j'en suis. Je ne vous remercierai jamais assez pour votre soutien sans faille et la force que vous m'avez donnée pendant toutes ces années. J'espère que vous serez fiers de moi.

A Benoît, Marine et Anne, quelque-soit la distance qui peut nous séparer vous êtes toujours prêts à m'encourager, me soutenir et m'épauler ; merci pour tout.

A ma Grand-mère, tu as su mener de front l'éducation de sept enfants et ton métier de médecin grâce à une volonté et une ténacité hors du commun. Tu m'as transmis ton amour pour le monde de la santé. Je suis heureuse de partager ce moment important avec toi.

A Rachid, pour m'avoir soutenue, rassurée, encouragée et supportée... en particulier pendant les derniers mois de rédaction. Merci pour ta patience.

A Madame le Docteur Catherine Cardot-Bauters, je te remercie pour toute l'aide et les conseils que tu m'as apportés pour réaliser ce travail.

A Jérôme, Caroline, Marc-Antoine, Thomas, Alix et Anne-Victoire, merci pour votre soutien et votre présence.

A Justine, une amitié fidèle et sincère depuis plus de 18 ans. Merci d'avoir été un conseil, un soutien et un réconfort à toutes les étapes de ma vie et merci pour ta présence à cette soutenance.

A mes amies de la fac : Cyrielle et Camille, merci pour tous les moments passés ensemble de la 1^{ère} année à aujourd'hui et pour vos conseils et encouragements dans l'écriture de ma thèse.

Table des matières

Introduction	15
I. Généralités des PEA.....	16
A. Historique	16
B. Epidémiologie	17
1. PEA type I	17
2. PEA type II	18
3. PEA type III	18
II. Physiopathologie des PEA type II.....	19
A. Système immunitaire et auto-immunité	19
B. Maladie d'Addison ou Insuffisance surrénalienne primitive	21
1. Aspects cliniques et biologiques.....	21
2. Etiologie auto-immune de l'insuffisance surrénalienne	27
3. Aspects thérapeutiques.....	28
C. Maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI)	35
1. Antigènes thyroïdiens.....	35
2. Anticorps anti-thyroïdiens.....	36
3. Thyroïdite d'Hashimoto	36
4. Thyroïdite atrophiante	37
5. Thyroïdite silencieuse ou indolore	37
6. Maladie de Basedow	38
7. Thérapeutique et surveillance	39
III. Cas clinique	46
A. Hospitalisation du 27/08/11 au 2/09/11	46
B. Juillet 2013	48
C. Grossesse.....	49
1. Février 2014.....	49
2. Hospitalisation du 28/02/14 au 03/03/14.....	49
3. Mai 2014	50
4. Juin 2014	51
5. Juillet 2014.....	51
6. Août 2014.....	52
7. Septembre 2014.....	52

IV. Cas particulier de la grossesse	53
A. Physiologie de la grossesse et pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte	53
1. Rôle du placenta	54
2. Circulation fœtale et risques tératogènes	54
B. Grossesse et insuffisance surrénale	56
C. Grossesse et insuffisance thyroïdienne	57
1. Modifications de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse	57
2. Hypothyroïdie et grossesse	59
V. Education thérapeutique et rôle du pharmacien	62
A. Définition, objectifs.....	62
B. Le rôle clé du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient	64
C. Education thérapeutique et insuffisance surrénalienne.....	65
1. La carte d'insuffisant surrénalien	66
2. Protocoles simplifiés.....	67
3. ETP exemple du programme de l'hôpital Cochin.....	68
4. Rôle du pharmacien officinal	71
D. Education thérapeutique et hypothyroïdie	72
1. Conseils de modalités de prise du traitement	72
2. Interactions médicamenteuses	73
Conclusion	76
Annexe 1	78
Annexe 2	80
Annexe 3	82
Annexe 4	86
Annexe 5	87
Annexe 6	88
Annexe 7	89
Annexe 8	91
Annexe 9	92
Bibliographie	93

Liste des abréviations :

PEA : polyendocrinopathie auto-immune

APECED : Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy

AIRE : AutoImmune REgulator

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité

NK : cellule natural killer

LT CD8+ : lymphocyte T cytotoxique

LT CD4+ : lymphocyte T auxiliaire

BCR : récepteur membranaire des lymphocytes B

TCR : récepteur membranaire des lymphocytes T

CPA : cellule présentatrice de l'antigène

DHEA : déhydroépiandrostérone

PEP CK : phospho-énol-pyruvate carboxykinase

POMC : pro-opio-mélanocortine

ACTH : adreno corticotrophic hormon

MSH : melanocyte stimulating hormon

CRF : corticotropin releasing factor

AVP : vasopressine

CYP P450 : cytochrome P 450

AC anti-21OHase : anticorps anti- 21hydroxylase

AC anti-TPO : anticorps anti- thyroperoxydase

AC anti-TG : anticorps anti- thyroglobuline

HC : hydrocortisone

T1/2 : demi-vie d'élimination

ISA : insuffisance surrénale aigüe

MTAI : maladie thyroïdienne auto-immune

TSH : thyroid stimulating hormon

R TSH : récepteur à TSH

NIS : symporteur Na/I

IgG : immunoglobuline de type G

T4 : lévothyroxine

T3 : liothyronine

THS : traitements hormonaux substitutifs

MIT : radicaux monoiodotyrosyls

DIT : radicaux diiodotyrosyls

IMC : indice de masse corporelle

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

FDA : Food and Drug Administration

hCG : human chorionic gonadotropin

CBG: cortisol binding globulin

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ETP : éducation thérapeutique du patient

CSP : Code de Santé Publique

HPST : Hôpital Patients Santé Territoires

ARS : Agences Régionales de Santé

Liste des figures :

Figure 1 : Manifestations majeures et mineures des PEA de type I

Figure 2 : Manifestations majeures et mineures des PEA de type II

Figure 3 : Immunité humorale et immunité cellulaire

Figure 4 : Hypocortisolémie et mélanodermie

Figure 5 : Hyperpigmentation de l'insuffisant surrénalien

Figure 6 : Sécrétion de cortisol sur 24 heures

Figure 7 : Valeur diagnostic du taux de cortisol

Figure 8 : Effet du synacthène sur le cortisol

Figure 9 : Variations du taux de DHEA en fonction de l'âge

Figure 10 : Synthèse du cortisol

Figure 11 : Formule chimique de l'hydrocortisone

Figure 12 : Répartition journalière de la dose d'hydrocortisone

Figure 13 : Composition d'un comprimé de Chronocort®

Figure 14 : Composition d'un comprimé de de Plenadren®

Figure 15 : Symptômes de sous- et surdosage en glucocorticoïdes

Figure 16 : Symptômes de sous- et surdosage en fludrocortisone

Figure 17 : Goitre chez un patient souffrant de la maladie de Basedow

Figure 18 : Dégradation lévothyroxine en T3 active

Figure 19 : Besoins en lévothyroxine selon l'âge

Figure 20 : Adaptations posologiques en fonction du dosage de TSH

Figure 21 : Antithyroïdiens de synthèse

Figure 22 : Structure chimique des antithyroïdiens de synthèse

Figure 23 : Résultats du cycle du cortisol

Figure 24 : Résultats du test au synacthène

Figure 25 : Classification ANSM des médicaments au cours de la grossesse

Figure 26 : Grossesse et facteurs de goitrogénèse

Figure 27 : Compétences à acquérir grâce à l'éducation thérapeutique

Figure 28 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique du patient

Figure 29 : Exemple de schéma d'adaptation de dose d'hydrocortisone

Figure 30 : Kit d'injection d'hydrocortisone

Figure 31 : Jeu de cartes de situation

Introduction

Les glandes endocrines sont responsables de la synthèse d'hormones dans la circulation sanguine, hormones régissant le fonctionnement des principaux organes.

Les endocrinopathies, pathologies affectant une ou plusieurs de ces glandes, ont un retentissement systémique au-delà de l'organe cible.

Par ailleurs, ces glandes semblent particulièrement exposées à une affection auto-immune (par production d'auto-anticorps), comme le démontre la fréquence des maladies endocriniennes auto-immunes.

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA), association d'au moins deux pathologies endocriniennes d'origine auto-immune, sont des maladies rares.

Dans une première partie, seront présentées les généralités sur les PEA (physiopathologie et épidémiologie). Puis un intérêt particulier sera porté aux PEA de type II en s'appuyant sur un cas clinique étudié lors du stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année dans le service d'endocrinologie du Centre Hospitalier de Dunkerque. Ce cas clinique permettra d'aborder la problématique des PEA de type II et de leur suivi au cours de la grossesse. Enfin, au terme de l'ensemble de ce travail, il sera souligné l'importance du rôle du pharmacien officinal dans l'éducation thérapeutique des patients souffrant de cette pathologie.

I. Généralités des PEA

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) sont des maladies rares, touchant comme leur nom l'indique, la sécrétion d'hormones d'au moins deux glandes endocrines et dues à un mécanisme auto-immun. Elles sont en effet caractérisées par la production d'auto-anticorps dirigés contre les différents tissus cibles.

En 1855, le premier cas rapporté décrivait un vitiligo, associé à une anémie de Biermer (due à une carence en vitamine B12) ainsi qu'à une insuffisance surrénalienne.

En 1980, Neufeld et Blizzard proposèrent une classification des polyendocrinopathies auto-immunes basée sur l'association de plusieurs critères cliniques. Ils y distinguèrent quatre types de polyendocrinopathies auto-immunes [1]:

- PEA type I combinant une candidose cutanéomuqueuse chronique, une hypoparathyroïdie chronique et une maladie d'Addison
- PEA type II associant une maladie d'Addison, une dysthyroïdie auto-immune et /ou un diabète de type I
- PEA type III réunissant une dysthyroïdie auto-immune ainsi qu'une autre maladie auto-immune spécifique ou non d'organes
- PEA type IV représentant toute autre combinaison de désordres auto-immuns non décrits dans les trois autres types de PEA.

De nos jours, grâce à une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques, on différencie deux principales entités :

- PEA type I également appelée APECED (Autoimmune PolyEndocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy) ou syndrome de Whitaker. C'est une maladie génétique transmise sur le mode autosomique récessif. Le gène principalement en cause est le gène AIRE (AutoImmune REgulator) présent sur le chromosome 21.
- PEA type II et III sont des maladies autosomiques dominantes à pénétrance incomplète. Elles mettent en cause l'atteinte de plusieurs gènes dont ceux du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

A. Historique [1]

En 1855, Thomas Addison, médecin anglais, a publié ses observations dans *On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules* de onze cas d'insuffisance surrénalienne chronique. A l'époque cette maladie avait pour principale étiologie la tuberculose. On la dénomme à présent maladie d'Addison.

En 1912, Hashimoto, médecin japonais a décrit une thyroïdite chronique lymphocytaire qui est la première maladie à avoir été reconnue maladie immunitaire.

En 1926, Schmidt, médecin allemand, a étudié deux cas de patients souffrant d'un syndrome associant une maladie d'Addison à une hypothyroïdie. Ce qui est la première association de deux endocrinopathies dans une même pathologie. [2]

En 1956, certaines maladies endocriniennes sont reconnues comme étant de nature auto-immune. Whitaker, pédiatre américain identifie la polyendocrinopathie auto-immune de type I, qui regroupe une candidose digitale et cutanée chronique, une hypoparathyroïdie et une insuffisance surrénale chronique.

En 1963, des anticorps circulants spécifiques d'organes sont mis en évidence, ce qui a permis de conforter le mécanisme auto-immun dans la thyroïdite d'Hashimoto.

En 1964, Carpenter, médecin britannique, a ajouté le diabète de type I au syndrome de Schmidt. [5]

B. Epidémiologie

1. PEA type I

La polyendocrinopathie de type I touche principalement les enfants en bas âge. Elle se déclare avant l'âge de cinq ans le plus souvent par une candidose. Puis vers dix ans apparaît l'hypoparathyroïdie suivie de la maladie d'Addison vers quinze ans. Généralement le diagnostic n'est établi qu'en présence de ces trois symptômes majeurs. [1]

Il existe également des symptômes mineurs : hépatite chronique, maladies auto-immunes cutanées (vitiligo, alopecie), maladies gastro-intestinales (atrophie gastrique, maladie de Biermer), autres endocrinopathies (hypogonadisme, diabète de type I, maladies thyroïdiennes auto-immunes), dystrophie des ongles et de l'émail dentaire.

	Neufeld (USA 1981)	Ahonen (Finland 1990)	Betterle (Italy 1998)
MANIFESTATIONS MAJEURES			
Hypoparathyroïdie chronique	76	79	93
Candidose chronique	73	100	83
Maladie d'Addison	100	72	73
AUTRES MANIFESTATIONS			
Hypogonadisme	17	50	43
Alopecie	32	29	37
Hépatite chronique	13	12	20
Malabsorption	22	18	15
Gastrite chronique	13	13	15
Anémie de Biermer	13	15	15
Diabète insulino-dépendant	4	12	2

Figure 1 : Manifestations majeures et mineures des PEA de type I [1]

La PEA type I a une prévalence très faible, en France 1/500 000. Le sexe ratio femmes/hommes est de 0.8 à 2.4.

2. PEA type II

Elle associe une maladie d'Addison, une dysthyroïdie +/- diabète I.

C'est la polyendocrinopathie auto-immune de l'adulte.

La maladie d'Addison survient pour 50% des patients après l'âge de vingt ans.

Mais parfois le diabète de type I peut être le premier symptôme à apparaître.

Les thyroépathies sont soit une maladie de Basedow (hyperthyroïdie associée dans de nombreux cas à une exophtalmie caractéristique), soit une thyroïdite d'Hashimoto (hypothyroïdie associée ou non à un goitre). [1]

Certains symptômes mineurs peuvent accompagner les principales manifestations de la PEA type II tels qu'une insuffisance gonadique, un vitiligo, une alopecie, une anémie pernicieuse ou une maladie coeliaque. [2]

MANIFESTATIONS MAJEURES	
Maladie d'Addison	100
Thyroépathie auto-immune	70
Diabète insulino-dépendant	50
Insuffisance gonadique	5
AUTRES MANIFESTATIONS	
Vitiligo	5
Alopecie	1
Anémie de Biermer	1
Maladie coeliaque	0.5

Figure 2 : Manifestations majeures et mineures des PEA de type II [1]

La prévalence de la PEA de type II est difficile à établir à cause de la variabilité des signes cliniques, on l'estime à environ 1/20 000 en France

Le sexe ratio femmes/hommes est de 3 à 4 /1.

Elle atteint principalement la tranche d'âge 30/35 ans.

3. PEA type III

Les principales manifestations sont une maladie thyroïdienne auto-immune associée à un diabète insulino-dépendant, une anémie pernicieuse, un vitiligo et /ou une alopecie.

C'est la seule des PEA ne présentant pas d'insuffisance surrénalienne. [1]

Elle peut également présenter des signes mineurs comme une sarcoïdose ou une maladie coeliaque.

II. Physiopathologie des PEA type II

A. Système immunitaire et auto-immunité [5] [7] [20]

La principale fonction du système immunitaire est la différenciation du « soi » et du « non soi » afin d'éliminer les agents pathogènes, les cellules altérées, sénescents et tumorales. Le système immunitaire permet un rejet du « non soi » (antigène) et une tolérance du « soi ».

Ce système est compartimenté, il existe des organes lymphoïdes centraux ou primaires (le thymus et la moelle osseuse) et des organes lymphoïdes périphériques ou secondaires (la rate, les ganglions lymphatiques et les systèmes immunitaires cutanéomuqueux).

L'antigène est de nature très variable (xénoantigène, alloantigène, néoantigène et autoantigène).

On distingue deux types d'immunité : l'immunité innée et l'immunité adaptative, toutes deux spécifiques mais ne faisant pas intervenir le même type de cellules effectrices.

L'immunité innée est dirigée par les macrophages, les cellules dendritiques, les neutrophiles, les cellules NK (natural killer). A l'aide du complément, des collectines, des cytokines et des chimiokines, elle permet une reconnaissance rapide et une élimination de l'agent pathogène par phagocytose ou lyse du complément. La production de cytokines ainsi que l'expression de molécules de co-stimulation entraînent l'activation du système adaptatif.

Les lymphocytes B et T sont les cellules effectrices de l'immunité adaptative. La production d'anticorps, de cytokines et de chimiokines engendre une réponse spécifique et une activation de la mémoire immunitaire.

L'immunité adaptative est composée de l'immunité humorale (défense contre les antigènes extracellulaires) et de l'immunité cellulaire (défense contre les antigènes intracellulaires).

L'immunité humorale implique les lymphocytes B. Grâce à leurs récepteurs membranaires, ils reconnaissent de manière spécifique les antigènes extracellulaires (présents dans le sang et à la surface des muqueuses) et produisent des anticorps afin d'empêcher ces antigènes de pénétrer dans la cellule.

L'immunité cellulaire quant à elle, cible les antigènes intracellulaires par le biais des lymphocytes T. Deux populations de lymphocytes T interviennent : les lymphocytes T cytotoxiques (LT CD8+) lysent les cellules infectées tandis que les lymphocytes T auxiliaires (LT CD4+) stimulent la phagocytose et l'activation des lymphocytes B en produisant des cytokines.

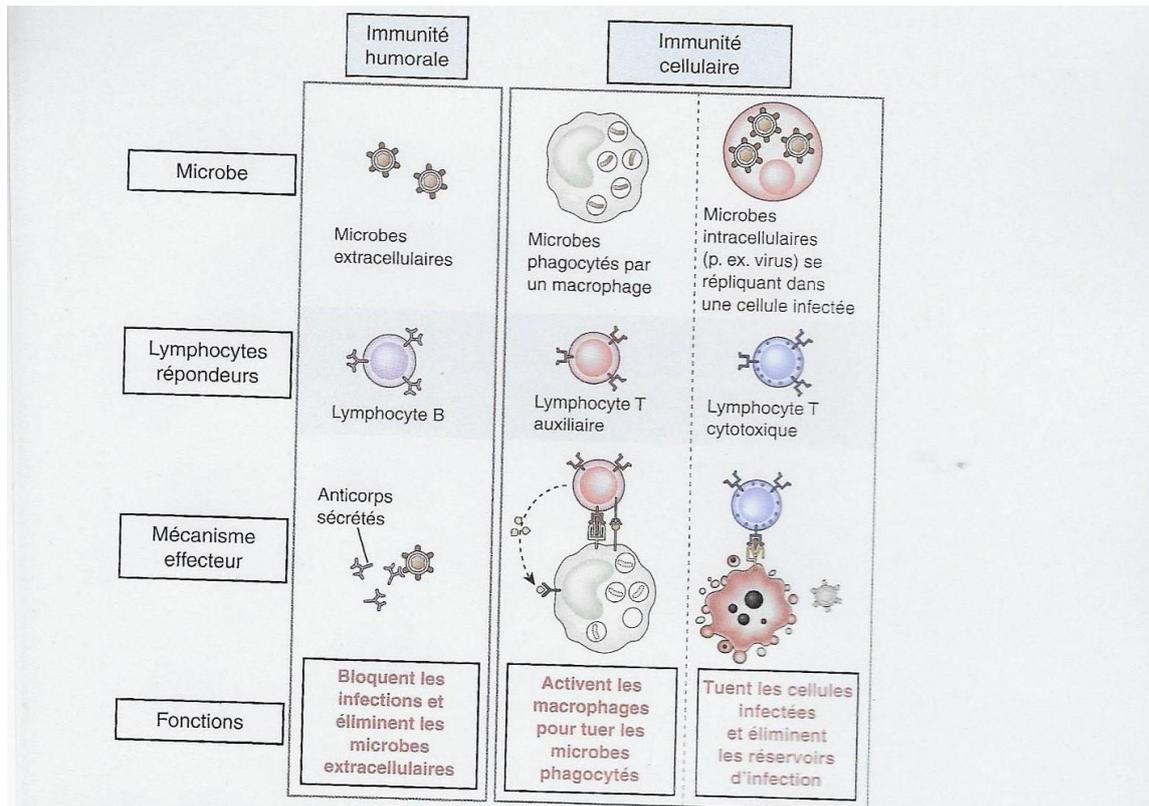


Figure 3 Immunité humorale et immunité cellulaire [7]

Les récepteurs membranaires des lymphocytes B (BCR) et des lymphocytes T (TCR) également nommés paratopes, reconnaissent spécifiquement une région antigénique appelée épitope. Cette reconnaissance peut être schématisée par un modèle simple de complémentarité le modèle « clé/serrure ». Chaque antigène est constitué d'une mosaïque d'épitopes pouvant chacun interagir avec leurs paratopes ce qui implique une grande diversité du répertoire lymphocytaire.

En conclusion, la réponse immunitaire met en jeu trois principaux types cellulaires :

- les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B activés
- les cellules effectrices : lymphocytes B qui produisent les anticorps et les lymphocytes T
- les cellules régulatrices exerçant un rétrocontrôle sur les deux types précédents.

Une maladie auto-immune implique donc une défaillance du système immunitaire et de ses mécanismes régulateurs, qui reconnaissent le « soi » comme du « non soi ».

B. Maladie d'Addison ou Insuffisance surrénalienne primitive

L'insuffisance surrénalienne est due à une insuffisance de fonctionnement de la partie externe des glandes surrénales : le cortex surrénalien.

Les glandes surrénaliennes sont situées au-dessus des reins et produisent trois classes d'hormones stéroïdes : les glucocorticoïdes (cortisol), les minéralocorticoïdes (aldostérone) et la déhydroépiandrostérone (DHEA).

La maladie d'Addison est une insuffisance surrénale primitive des deux glandes, ce qui empêche donc la production de l'ensemble des hormones stéroïdes et entraîne parfois un défaut de sécrétion des catécholamines par les glandes médullosurrénales. [8]

1. Aspects cliniques et biologiques

Le tableau clinique peut être plus ou moins grave selon l'importance du déficit hormonal, les circonstances environnementales dans lesquelles évolue le patient (stress, infection, traumatisme, jeûne...)

a) Principaux signes cliniques

Le plus souvent les patients présentent une altération de l'état général progressivement croissante si aucun traitement n'est mis en place.

L'asthénie physique (myalgie, arthralgie, difficulté à l'effort physique), sexuelle (impuissance chez l'homme), psychique et intellectuelle (diminution de l'attention et difficultés d'apprentissage) est l'un des principaux symptômes. Cette asthénie s'accroît au cours de la journée ce qui oblige le plus souvent les patients à se coucher tôt.

Les patients présentent un amaigrissement plus ou moins variable en intensité (2-15kg) qui est de plus en plus important avec le temps. Il est principalement dû à une perte d'appétit malgré l'appétence particulière pour le sel.

Quelques troubles digestifs tels que des nausées, des douleurs abdominales et des troubles du transit peuvent apparaître.

Une femme sur quatre souffre d'aménorrhée.

Il existe des troubles hypoglycémiques. En effet, le déficit de cortisol entraîne une diminution de la stimulation de la synthèse et de l'activité des enzymes de la néoglucogénèse en particulier la PEP CK (phospho-éno-l-pyruvate carboxykinase).

D'autres signes cliniques tels qu'une hypotension artérielle, des troubles psychiatriques (dépression, confusion ...) et des calcifications des cartilages articulaires peuvent survenir chez le patient addisonien. [8] [9]

b) Particularités des insuffisances surrénaliennes périphériques

La maladie d'Addison se caractérise par une mélanodermie de la peau et des muqueuses. Cette pigmentation est due à la levée du rétrocontrôle exercé par le cortisol sur la synthèse de la pro-opio-mélanocortine (POMC). Par conséquent il y a une augmentation de la sécrétion d'ACTH (adreno corticotrophic hormon) et la MSH (hormone mélanotrope) qui sont issus de la protéolyse de la POMC.

L'ACTH et la MSH agissent sur les récepteurs de la mélanocortine de type I des mélanocytes, ce qui stimule la sécrétion de mélanine et augmente le nombre de mélanocytes.

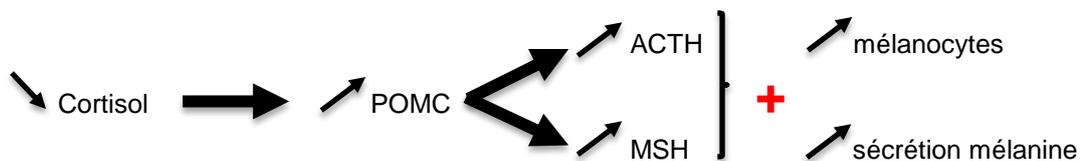


Figure 4 Hypocortisolémie et mélanodermie

Au niveau cutané il y a une hyperpigmentation :

- des zones les plus exposées au soleil c'est-à-dire la face, les avant-bras, les mains, le décolleté
- des points de pression (coudes, genoux)
- des zones de frottements
- des régions normalement pigmentées (mamelon, organes génitaux externes).

Cette hyperpigmentation donne un aspect de bronzage « sale ».

La pigmentation des plis palmaires est un élément essentiel du diagnostic, diagnostic plus difficile chez les sujets noirs chez lesquels l'hyperpigmentation est présente physiologiquement.

Au niveau des muqueuses on observe des tâches ardoisées sur les gencives, les lèvres, la face interne des joues et le palais. [8]

(contrairement aux insuffisances surrénaliennes centrales caractérisées par un déficit de sécrétion des peptides mélanotropes, entraînant une dépigmentation et une pâleur généralisée)

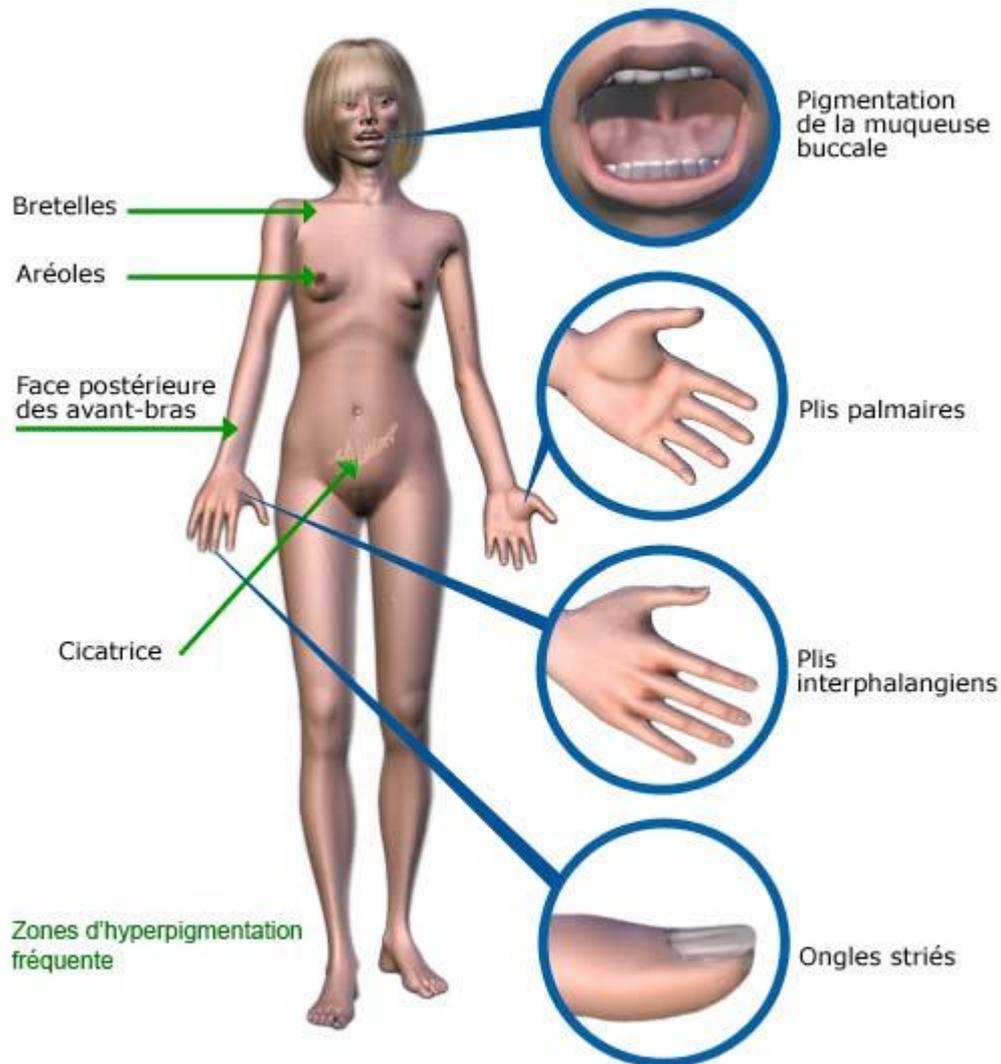


Figure 5 Hyperpigmentations de l'insuffisant surrénalien [10]

c) Particularités de l'insuffisance surrénalienne aiguë

L'insuffisance surrénalienne aiguë est une urgence médicale qui met en jeu le pronostic vital. Elle survient principalement dans les cas d'insuffisance surrénalienne périphérique.

Les facteurs déclenchants les plus fréquents sont principalement les infections (notamment les gastro-entérites) mais parfois aussi un stress ou une chirurgie.

Le tableau clinique est peu caractéristique mais d'installation très rapide :

- des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées, rigidité de la paroi abdominale),
- un état de collapsus cardiovasculaire avec hypotension artérielle majeure, des extrémités froides, un pouls filant et rapide,
- une déshydratation plus ou moins globale (pli cutané, muqueuses sèches),

- parfois une hyperthermie,
- des troubles du système nerveux (agitation, délire, confusion, coma).

Sur le plan biologique, on relève une perturbation de l'ionogramme sanguin avec une hyponatrémie et une hyperkaliémie. L'ionogramme urinaire présente une augmentation de la natriurèse et une diminution de la kaliurèse. La fuite hydrosodée et la rétention potassique sont la conséquence du déficit en aldostérone.

Il existe quelques perturbations de la glycémie à jeun qui est soit dans la norme basse, soit diminuée.

L'urémie et la calcémie peuvent être augmentées.

Le trait le plus caractéristique sur le plan biologique est une importante diminution de la cortisolémie en regard d'une augmentation de la concentration sanguine d'ACTH.

d) **Insuffisance en glucocorticoïdes [11]**

(1) Dosage de la cortisolémie basale

Ce dosage est l'examen de choix pour le diagnostic de l'insuffisance en glucocorticoïdes.

La sécrétion de cortisol est basée sur un rythme circadien et la concentration plasmatique de cortisol est maximale entre 6 et 8 heures du matin. Le prélèvement sanguin s'effectuera donc à ce moment-là.

Sécrétion cortisol

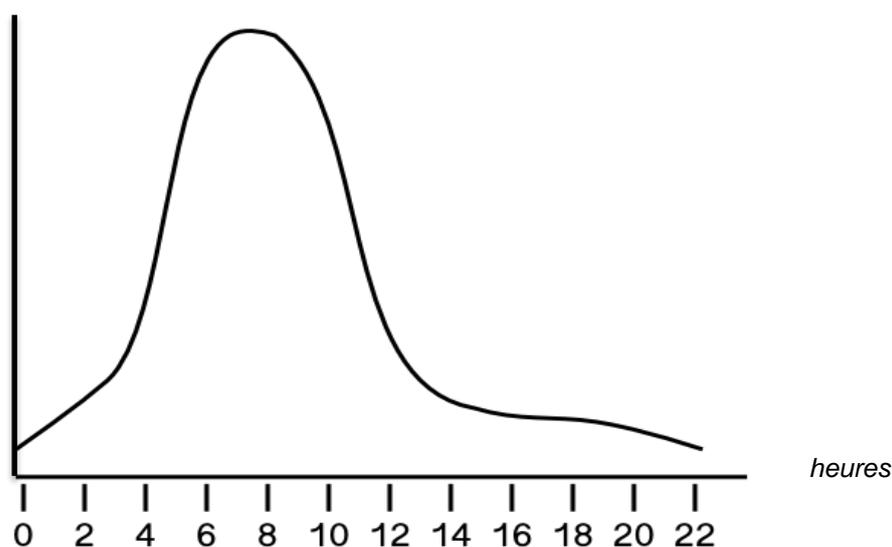


Figure 6 Sécrétion cortisol sur 24 heures [11]

Les résultats de l'examen chez un patient souffrant de la maladie d'Addison montrent une cortisolémie effondrée à 6 –8 heures du matin (< 3µg/dL).

Cortisolémie (µg/dL)	Diagnostic
<3	Insuffisance surrénalienne
>19	Elimine le diagnostic d'insuffisance surrénalienne
3-19	Cortisolémie normale ou forme latente => faire des tests dynamiques

Figure 7 : Valeur diagnostique du taux de cortisol [11]

Il est important de prendre en compte lors de l'interprétation de ces résultats les facteurs environnementaux pouvant intervenir sur la sécrétion de cortisol (stress, les interactions médicamenteuses : hydrocortisone, prednisolone, prednisone, oestrogènes, tamoxifène ...)

(2) Test dynamique = Test au synacthène

Le synacthène est un analogue pharmacologique de l'ACTH. On injecte au patient 250 µg de synacthène par voie intraveineuse ou intramusculaire, puis on dose la cortisolémie 30 et 60 minutes après l'injection.

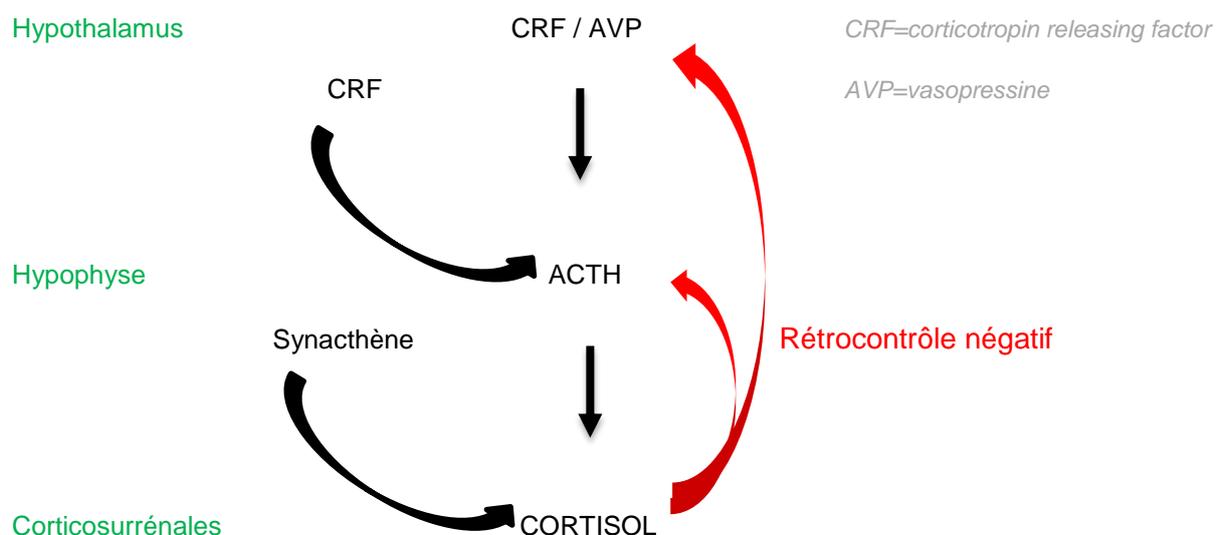


Figure 8 : Effet du synacthène sur le cortisol [11]

Chez un sujet normal on attend un doublement de la cortisolémie une heure après l'injection de synacthène. Si la concentration est supérieure à 20 µg/dL soit 550 nmol/L on peut conclure que le patient n'est pas atteint de la maladie d'Addison.

En effet chez un patient insuffisant surrénalien chronique on n'observe aucune augmentation de la sécrétion de cortisol après l'injection.

Néanmoins, il est nécessaire d'émettre quelques réserves sur ce test : les doses utilisées sont des doses largement supra-physiologiques et ce test ne permet d'explorer que la réactivité de la corticosurrénale et non celle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

e) Insuffisance en minéralocorticoïdes

On observe, en cas d'insuffisance surrénale chronique, un effondrement de la sécrétion d'aldostérone alors que la concentration plasmatique de rénine est élevée.

f) Insuffisance androgénocorticoïde

Il existe également une diminution de la concentration plasmatique de DHEA (dehydroépiandrostérone) et de sa forme sulfatée.

Mais il est important de noter qu'il existe une variation physiologique de ces concentrations en fonction de l'âge et notamment une baisse à partir de 30 ans.

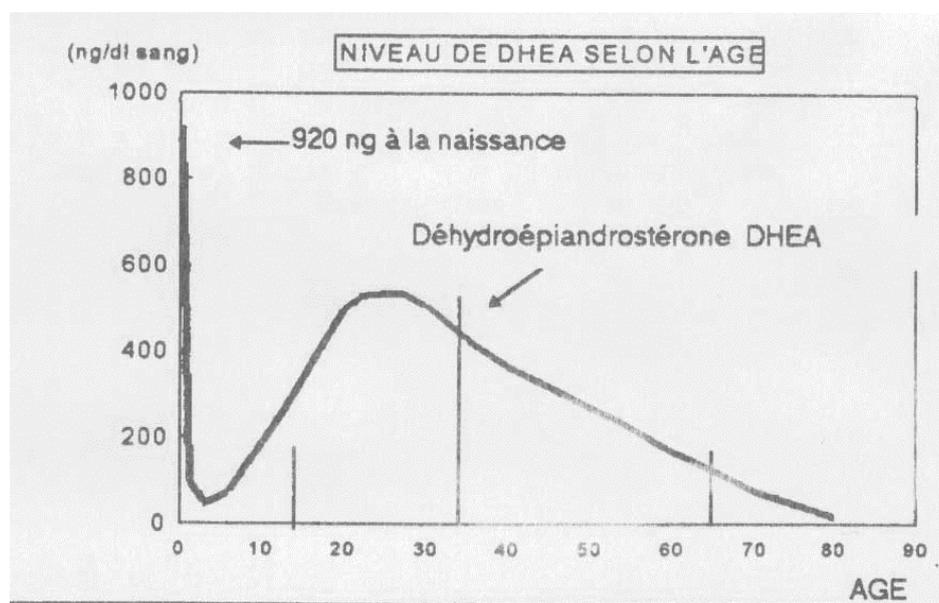


Figure 9 : Variations taux de DHEA en fonction de l'âge [11]

2. Etiologie auto-immune de l'insuffisance surrénalienne

Environ 70% des cas d'insuffisance primitives dans les pays industrialisés sont dus à une cause auto-immune avec la production d'auto-anticorps qui détruisent les cellules stéroïdiennes et empêchent ainsi la production des hormones stéroïdes.

a) Physiopathologie

Des mécanismes d'immunité humorale sont mis en jeu avec la production d'anticorps circulants dirigés contre le cytochrome P450 (AC anti CYP P450) et notamment les anticorps anti- 21hydroxylase (AC anti 21OHase). La 21-hydroxylase est impliquée dans la production de cortisol, en effet elle permet la conversion de 17-hydroxyprogestérone en 11-désoxcortisol. Cette enzyme joue également un rôle dans la production d'aldostérone en hydrolysant la progestérone en déoxycorticostérone

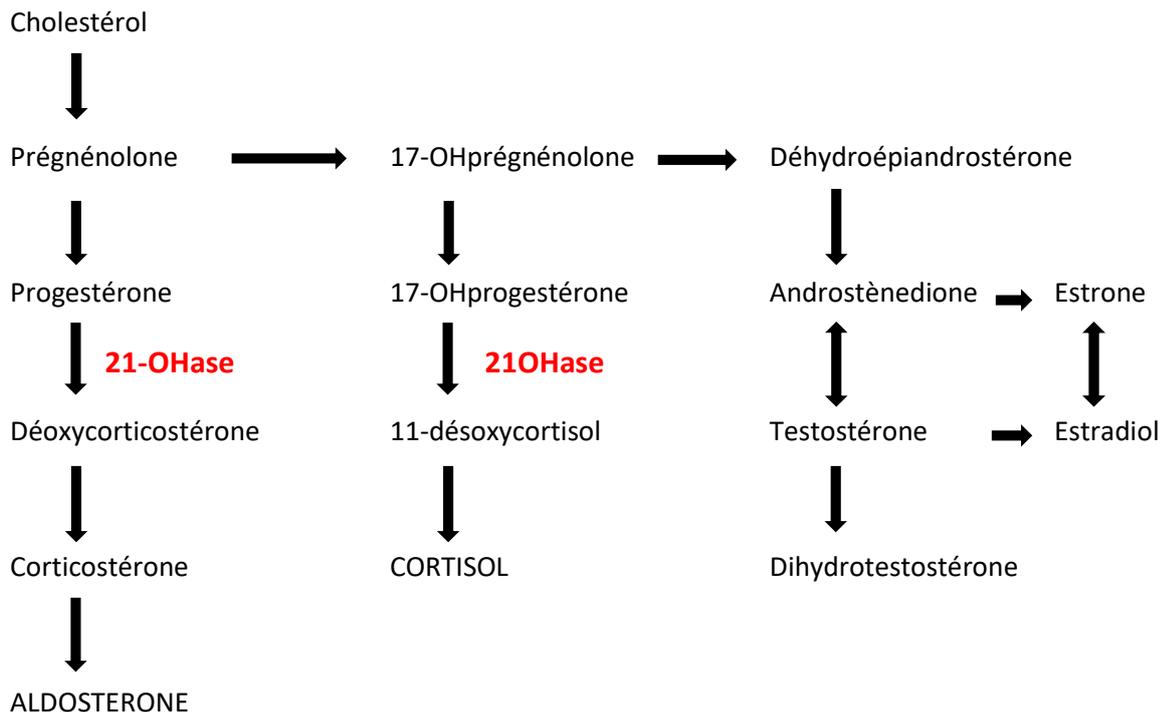


Figure 10 : Synthèse du cortisol

Plus rarement, peuvent être produits des anticorps anti-17-hydroxylase et anti-enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol.

Ces trois types d'anticorps sont des outils diagnostics importants pour le dépistage de la maladie d'Addison.

L'immunité cellulaire rentre également en jeu dans les mécanismes auto-immuns de l'insuffisance surrénalienne : il existe en effet une infiltration lymphocytaire des glandes surrénales. Les principaux allèles mis en cause sont : HLA B-8 majoritairement et DW 3.

b) Mode de transmission

La PEA de type I se transmet sur un mode autosomique récessif c'est-à-dire qu'il faut que les deux parents portent le gène responsable pour que l'enfant soit atteint de cette pathologie. Elle se caractérise par la présence du gène AIRE (AutoImmune REgulator) situé sur le chromosome 21 locus q22.3.

La PEA de type II est un syndrome polygénique à transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète et à prédominance féminine. On note une augmentation de la présence de l'antigène HLA DR3 notamment le sous-type DR3-DQB1.0102.

3. Aspects thérapeutiques [12][13][14][15][16]

Le principal but du traitement est d'essayer de reproduire le rythme nyctéméral de la sécrétion physiologique du cortisol avec le minimum d'effets indésirables et de variations interindividuelles possibles.

a) Hydrocortisone = HC

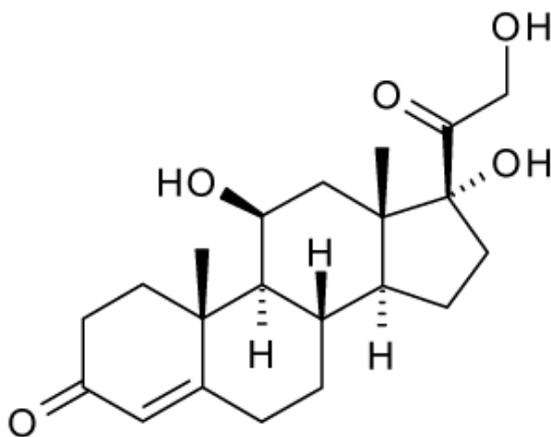


Figure 11 : Formule chimique de l'hydrocortisone [15]

L'hydrocortisone est la forme synthétique du cortisol.

Il s'agit de la molécule la plus utilisée pour le traitement du déficit en glucocorticoïdes.

On peut relever quelques données pharmacocinétiques importantes :

- demi-vie d'élimination courte $t_{1/2} = 95$ minutes
- bonne biodisponibilité environ 94 à 96%
- pic plasmatique obtenu 30 à 60 minutes après la prise per os d'hydrocortisone
- élimination urinaire

La dose journalière est de 15 à 25 mg d'hydrocortisone.

Compte tenu de sa demi-vie courte, il est nécessaire de renouveler la prise d'hydrocortisone deux ou trois fois quotidiennement répartie différemment selon le nombre de prises.

Hydrocortisone	8h	12h	14h	16h
2 prises	66%		33%	
3 prises	50%	25%		25%

Figure 12 : Répartition journalière de la dose d'hydrocortisone

Il existe une interaction entre l'alimentation et l'absorption d'hydrocortisone. La prise du traitement se fera donc préférentiellement avant les repas.

Afin de réduire la variabilité interindividuelle, on ajuste la dose au poids et à la surface corporelle du patient (0.12mg/kg)

En résumé, l'hydrocortisone est administrée par voie orale en 2 à 3 prises journalières avant les repas, à une posologie de 15 à 25mg/j.

b) Molécules à demi-vie longue : prednisolone et dexaméthasone

La prednisolone (*Solupred*[®]) est administrée en deux prises tandis que la dexaméthasone (*Dectancy*[®]) en une seule prise.

On les utilise en cas de mauvaise observance aux multiples prises d'hydrocortisone ainsi qu'en cas d'asthénie de fin de soirée ou matinale.

La posologie est adaptée selon la règle d'équipotence d'action :

20mg hydrocortisone = 5mg prednisolone = 0.5mg dexaméthasone.

Néanmoins, ces deux substances ne respectent pas le rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol et peuvent à long terme entraîner des problèmes de diabète et de minéralisation osseuse résultats d'une trop forte action glucocorticoïde.

c) **Avancées thérapeutiques [12][13][14]**

Le problème des schémas thérapeutiques cités préalablement est leur manque de fidélité au rythme nyctéméral de la sécrétion physiologique du cortisol, ce qui peut engendrer une altération de la qualité de vie du patient ainsi que certains effets indésirables délétères.

C'est pour cela que de nouvelles formulations galéniques d'hydrocortisone à libération prolongée ont été développées ces dernières années.

Le Chronocort® développé par l'équipe de Ross au Royaume-Uni, comporte une enveloppe insoluble sauf sur une des faces du comprimé. Cette face est composée d'une enveloppe qui se délite petit à petit, permettant une libération progressive et prolongée d'hydrocortisone.

Le pic plasmatique étant obtenu dix heures après la prise de ce comprimé, il est préconisé de l'administrer à vingt-deux heures le soir. La libération d'hydrocortisone a lieu au cours de la nuit afin d'obtenir un taux maximum au lever.

ccomprimé de Chronocort

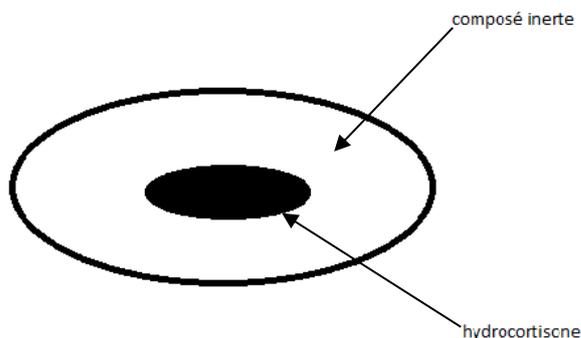


Figure 13 : Composition d'un comprimé de Chronocort®

Le Duocort® ou Plenadren® développé par l'équipe de Johannsson en Suède, est un comprimé à libération modifiée comportant une enveloppe à libération rapide et un noyau central d'hydrocortisone à libération prolongée. Deux dosages ont été étudiés à 5 et 20mg, une prise à 7heures du matin permet d'atteindre un pic plasmatique de cortisol une heure après. Grâce au noyau à libération prolongée, une cortisolémie suffisante est maintenue en première partie de nuit contrairement au traitement classique par hydrocortisone.

Cette thérapeutique a obtenu une AMM (autorisation de mise sur le marché) européenne en tant que médicament orphelin.

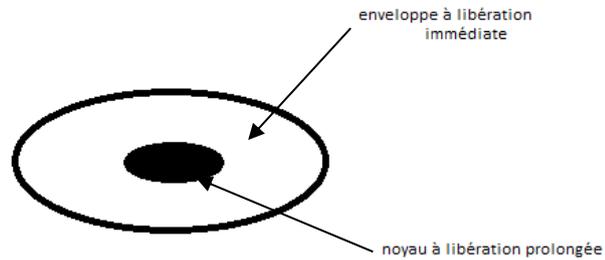


Figure 14 : Composition d'un comprimé de Plenadren®

Les essais cliniques sur ces nouveautés thérapeutiques ont permis de mettre en évidence leurs avantages. Le premier d'entre eux est une reproduction plus fidèle du rythme nyctéméral de la sécrétion du cortisol. De plus, la prise unique quotidienne permet d'améliorer la qualité de vie des patients et donc leur observance au traitement.

Néanmoins, l'amélioration de la substitution en glucocorticoïdes nécessite un bon suivi du traitement adapté aux signes de surdosage et de sous-dosage ainsi qu'aux situations particulières.

d) Suivi du traitement glucocorticoïdes

On adapte le traitement selon des signes biologiques et cliniques de surdosage et de sous-dosage, en cas de présence d'au moins deux des signes suivants.

SOUS-DOSAGE	SURDOSAGE
Asthénie	Surpoids
Perte d'énergie	Obésité du tronc
Diminution de la force musculaire	Vergetures
Nausées	Insomnie
Myalgies	Œdème
Douleurs abdominales	Hypertension
Pigmentation	Intolérance au glucose
Perte de poids	Infection
Hypotension	Hypernatrémie
Hyponatrémie	Hypokaliémie
Hyperkaliémie	

Figure 15 : Symptômes de sous- et de surdosage en glucocorticoïdes

Il est important de noter le manque de sensibilité de ces critères.

(1) ACTH plasmatique

Ce taux reflète l'imprégnation glucocorticoïde par l'intermédiaire du rétrocontrôle de l'hypophyse.

Au réveil, l'ACTH plasmatique est élevé puis diminue rapidement après la prise du traitement. En cas de sous-dosage du traitement le taux plasmatique d'ACTH reste en permanence élevé ce qui entraîne une hyperpigmentation cutanée.

(2) Cortisol urinaire

La prise d'hydrocortisone a pour conséquence une saturation de la CBG circulante et donc une augmentation importante de la cortisolurie.

(3) Cortisol plasmatique

Les variations de cortisolémie sur la journée permettent de prévoir les sous et surdosage en hydrocortisone.

e) Cas particuliers

En cas de fièvre ou d'infection, le patient doit doubler ou tripler sa dose d'hydrocortisone.

Le patient doit augmenter son traitement de 25 à 30% en cas d'activité physique intense ou prolongée.

De même en cas de prise de médicaments inducteurs enzymatiques du CYP 3A4 (Rifampicine, Phénytoïne, Carbamazépine, Millepertuis...) il faut doubler ou tripler la dose thérapeutique car ces médicaments entraînent une augmentation de l'élimination d'hydrocortisone ce qui diminue la concentration circulante.

Au contraire les inhibiteurs enzymatiques du CYP 3A4 (tels que les antirétroviraux) entraînent une augmentation de la concentration plasmatique d'hydrocortisone, il faut alors que le patient diminue sa dose d'hydrocortisone.

Au cours de la grossesse, il est nécessaire d'augmenter la dose d'hydrocortisone car on observe une augmentation de la CBG circulante et donc une diminution de la concentration de cortisol circulant.

Si le patient souffre également d'une dysthyroïdie, il est important d'introduire d'abord la substitution hydrocorticoïde par rapport à la substitution thyroïdienne pour éviter la décompensation surrénalienne.

f) Substitution minéralocorticoïde

Elle permet de maintenir la balance hydrosodée en cas d'insuffisance surrénale primitive, sinon il y a un risque d'hyponatrémie/hyperkaliémie et d'hypovolémie.

La prise quotidienne de Florinef® ou Flucortac® (9α fludrocortisone) à la dose de 50 à 200 µg en une prise le matin permet de corriger le déficit minéralocorticoïde.

Parfois la prise d'hydrocortisone peut corriger la carence minéralocorticoïde ; dans ce cas le patient doit arrêter la fludrocortisone afin d'éviter une hypertension artérielle et/ou une hypokaliémie.

Si le patient est traité par de la prednisone ou de la dexaméthasone, il doit prendre une dose plus importante de fludrocortisone car les deux molécules citées préalablement n'ont aucune activité minéralocorticoïde.

Certaines autres situations nécessitent également une augmentation de la posologie de fludrocortisone : fièvre, grande chaleur, transpiration excessive...

Dans le tableau ci-dessous sont présentés les signes cliniques et biologiques de sous et surdosage grâce auxquels on ajustera le traitement si besoin.

Le meilleur indicateur de l'ajustement de la posologie de fludrocortisone est le taux de rénine plasmatique. Il doit être dans la zone haute de la normale ou légèrement augmenté.

*Rappels : activité rénine plasmatique 3 à 10 ng/mL/h
rénine active 15 à 50 ng/L*

SOUS DOSAGE	SURDOSAGE
Perte pondérale	Prise de poids
Diminution pression artérielle	Oedèmes
Hypotension orthostatique	Hypertension artérielle
Hyponatrémie	Hypokaliémie
Hyperkaliémie	Hypernatrémie
Augmentation rénine plasmatique	

Figure 16 : Symptômes de sous- et surdosage en fludrocortisone

Dans le cadre de la surveillance du traitement, le patient doit faire un dosage annuel de la rénine plasmatique. Ce dosage est également effectué après chaque changement de posologie de fludrocortisone et/ou d'hydrocortisone.

g) Substitution androgénique

Malgré une bonne substitution gluco- et minéralocorticoïde certains patients présentent une carence androgénique pouvant provoquer des troubles de l'humeur et par conséquent une altération de leur qualité de vie. Ils sont alors traités par de la DHEA (déhydroépiandrostérone) à la dose de 25 à 50mg le matin.

Les principaux effets indésirables de cette substitution sont : acné, hirsutisme, séborrhée, diminution du HDL cholestérol.

h) Cas particulier de l'insuffisance surrénale aiguë (ISA) [8]

L'insuffisance surrénale aiguë est une urgence vitale traitée dans un premier temps par une injection intraveineuse de 100mg d'hydrocortisone en bolus, relayée ensuite par une seringue auto-pulsée délivrant en continu 100 à 200mg/ 24heures ou par une injection intramusculaire de 25 à 50mg d'hydrocortisone toutes les 6heures.

Le patient reçoit également une perfusion de 2 à 3L /24 heures de sérum salé isotonique.

Néanmoins on ne lui administre pas de minéralocorticoïdes car leur délai d'action est long et que l'hydrocortisone à une dose supérieure à 50mg/ jour possède une activité minéralocorticoïde.

Après stabilisation du patient et disparition des signes cliniques et biologiques d'insuffisance surrénale aiguë (hypertension artérielle, hyponatrémie, hyperkaliémie) l'hydrocortisone per os prend le relais et sa posologie est diminuée progressivement jusqu'à obtention de la dose d'entretien.

Afin d'éviter cette situation à risque, il est important de doubler voire tripler la dose d'hydrocortisone en cas de maladie, de stress important...

Pour que le patient reçoive bien tous les jours son traitement, il devra conserver chez lui au réfrigérateur de l'hydrocortisone injectable à 100mg/mL qu'il utilisera en cas de nausées, de vomissements ou toute autre gêne à utiliser la voie per os.

C. Maladies thyroïdiennes auto-immunes (MTAI) [20][22][23]

Plus de 80% des personnes atteintes d'une PEA de type II présentent une maladie thyroïdienne auto-immune.

La glande thyroïde est une glande endocrine située à la base du cou (en-dessous du larynx). Elle est composée de deux lobes reliés par un isthme lui conférant une forme de papillon. Elle sécrète les hormones thyroïdiennes qui contrôlent la régulation de notre métabolisme sous l'action de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les troubles de la sécrétion de ces hormones sont à l'origine de conséquences locales pour la thyroïde mais aussi de conséquences générales pour tout l'organisme.

De nombreux facteurs favorisent l'apparition des MTAI : une prédisposition génétique, un terrain familial ainsi que des facteurs environnementaux.

Ces pathologies se présentent sous différentes formes cliniques : le plus souvent les thyroïdites lymphocytaires (thyroïdite d'Hashimoto et thyroïdite atrophiante), thyroïdites silencieuses et hyperthyroïdies (maladie de Basedow). Ces maladies sont caractérisées par un infiltrat lymphocytaire intra-thyroïdien et par des auto-anticorps circulants antithyroïdiens.

Rose et Witebsky en 1956 ont découvert le principe d'une maladie auto-immune spécifique d'organe grâce à la mise en évidence d'un infiltrat lymphoplasmocytaire thyroïdien et d'anticorps anti-thyroïdiens.

En 1956 également, Roitt et al., suite à une étude chez des patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto, ont mis en évidence des anticorps anti-thyroglobuline.

La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase a été soulignée en 1957.

Plus récemment, des anticorps anti-RTSH, anti-symporteur de l'iodure et anti-pendrine ont été mis en évidence.

1. Antigènes thyroïdiens

Les principaux antigènes thyroïdiens sont : la thyroperoxydase (TPO), la thyroglobuline (TG), le récepteur à TSH (R TSH), le symporteur Na/I (NIS) et la pendrine.

La thyroperoxydase est une protéine membranaire jouant le rôle d'enzyme clé de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.

La thyroglobuline, protéine synthétisée par les cellules thyroïdiennes, agit comme précurseur des hormones thyroïdiennes.

Le récepteur à TSH est exprimé au pôle basolatéral des thyrocytes. Il appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G.

Il forme un complexe avec la TSH qui permet une libération des hormones thyroïdiennes et une croissance des cellules thyroïdiennes.

Le symporteur sodium/iodure permet le transport actif des ions Na^+ et I^- au travers de la membrane basolatérale des thyrocytes.

La pendrine est une protéine transmembranaire située au pôle apical de la cellule, échangeant des ions Cl^- contre des ions I^- [20][22]

2. Anticorps anti-thyroïdiens

Les anticorps anti-thyroperoxydase (AC anti-TPO) sont des IgG de nature polyclonale. Ils peuvent fixer le complément, ce qui leur confère une certaine toxicité. Ce sont des marqueurs précoces et sensibles des MTAI.

Ils sont détectables chez 95 à 100% des patients souffrant d'une thyroïdite d'Hashimoto et chez 85% des sujets présentant une maladie de Basedow.

Les anticorps anti-thyroglobuline (AC anti-TG) ont été les premiers auto-anticorps découverts, appartiennent essentiellement au groupe des immunoglobulines de type IgG1 et IgG4. Ils ne fixent pas le complément et ne sont pas cytotoxiques.

Ils sont présents dans le sérum uniquement de 25% des basedowniens et dans 40% des cas de thyroïdites lymphocytaires chroniques. [20]

Les anticorps anti-récepteur à TSH (AC anti-RTSH), anticorps monoclonaux de type IgG1, se lient au domaine extra-cellulaire du récepteur. Leur dosage permet la confirmation du diagnostic clinique d'une maladie de Basedow (prévalence de 80%) mais il est également très utile dans le diagnostic de certaines formes atypiques d'hyperthyroïdie.

Le complexe AC anti-RTSH/ RTSH peut avoir un rôle agoniste ou antagoniste sur la fonction thyroïdienne selon l'épitope. Généralement les AC anti-RTSH stimulants sont prépondérants dans la maladie de Basedow alors que ce sont les anticorps bloquants qui dominent dans la thyroïdite d'Hashimoto.

Les anticorps anti-symporteur Na/I (AC anti-NIS) ne sont pas recherchés en pratique.

3. Thyroïdite d'Hashimoto

Elle a été décrite par Hashimoto en 1912 (struma lymphomatosa).

La prévalence est plus importante chez les femmes (sex ratio 6/1) entre 30 et 60ans. C'est une thyroïdite lymphocytaire chronique avec goitre. Ce goitre est caractéristique de la maladie : il est diffus, indolore, de volume variable, de consistance ferme, homogène ou légèrement bosselé, non vasculaire et non compressif.

Biologiquement la fonction thyroïdienne est souvent préservée au stade initial puis progressivement le patient présente une hypothyroïdie

La présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (AC anti-TPO) est caractéristique. Quasiment 100% des patients ont une sérologie AC anti-TPO positive, majoritairement à un titre élevé.

Les anticorps anti-thyroglobuline (AC anti-TG) sont détectés chez 80 à 90% des cas à un titre plus faible.

A l'inverse peu d'anticorps anti récepteur à TSH (AC anti-RTSH) sont mis en évidence chez ces patients.

L'échographie thyroïdienne témoigne d'une glande thyroïde hypertrophiée, hétérogène avec des plages hypoéchogènes plus ou moins bien limitées.

Le traitement consiste en une substitution thyroïdienne ce qui permet de réduire le volume du goitre.

4. Thyroïdite atrophiante

C'est la première cause des hypothyroïdies acquises de l'adulte.

La prévalence est plus élevée chez les femmes après la ménopause ou à distance d'un accouchement. Ce qui montre l'importance des facteurs hormonaux dans le cadre de cette maladie même si les hommes et les enfants peuvent également être touchés.

Biologiquement, on relève les signes d'une hypothyroïdie : un taux de TSH élevé ainsi que la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (AC anti-TPO).

La destruction des thyrocytes dans le cadre d'un processus anti-inflammatoire provoque l'atrophie de la glande thyroïdienne. Il est donc nécessaire de traiter les patients par une hormonothérapie thyroïdienne substitutive.

5. Thyroïdite silencieuse ou indolore

Elle est plus fréquente chez les femmes en post partum.

Elle est caractérisée par une évolution en plusieurs phases : peu de temps après l'accouchement la patiente souffre d'abord d'une hyperthyroïdie suivie rapidement d'une phase d'hypothyroïdie plus ou moins importante.

Cliniquement, on observe un petit goitre ferme, non vasculaire d'apparition rapide mais non douloureux.

Biologiquement, on met en évidence des anticorps anti-thyroperoxydase à un titre élevé associé ou non à la présence d'anticorps anti-thyroglobuline (AC anti-Tg).

6. Maladie de Basedow

Sa prévalence est de 14 malades pour 100 000 habitants. Elle est prédominante chez les femmes (sexe ratio 5F/1H) entre 40 et 60 ans.

Cliniquement, on observe un goitre dû à une hypertrophie de la glande thyroïde ce qui provoque biologiquement une hyperthyroïdie (augmentation du taux circulant des hormones thyroïdiennes T3 et T4). Cette hypertrophie des follicules thyroïdiens résulte de la liaison anticorps/récepteur TSH.

La présence d'anticorps anti-RTSH permet de confirmer le diagnostic. On peut également détecter la présence d'anticorps anti-TPO.

Les patients présentent un amaigrissement, une thermophobie avec hypersudation, des diarrhées, des palpitations, de la dyspnée, des tremblements des extrémités, de la nervosité.

Le bilan hormonal montre un effondrement de la concentration sanguine en TSH et une augmentation des taux en T3 et T4 libres.

D'autres manifestations extra-thyroïdiennes sont symptomatiques de la maladie de Basedow : une exophtalmie, un myxoedème pré tibial, une acropachye (épaississement du derme digital, doigts en baguettes de tambour et déformation digitale fusiforme).



Figure 17 : Goitre chez un patient souffrant d'une maladie de Basedow [24]

La scintigraphie thyroïdienne montre une fixation intense et homogène du traceur, révélatrice d'une glande thyroïdienne avide d'iode.

L'échographie thyroïdienne met en évidence une glande hypervascularisée. De nombreux facteurs interviennent dans l'apparition de cette maladie auto-immune : des facteurs génétiques, environnementaux (iode, nutrition, stress, tabac, agents infectieux...)

7. Thérapeutique et surveillance [17][18][19]

L'objectif est de restaurer l'euthyroïdie physiologique, pour cela on met en place un traitement symptomatique le plus souvent efficace et relativement bien toléré. Mais il est parfois nécessaire d'avoir recours à un traitement immunosuppresseur notamment en cas de manifestations extra-thyroïdiennes (ex : œil basedownien).

Pour traiter l'insuffisance thyroïdienne, une substitution par hormones thyroïdiennes de synthèse est mise en place.

A l'inverse, l'hyperthyroïdie est traitée par des anti-thyroïdiens de synthèse.

a) Hormones thyroïdiennes de synthèse

Pendant de nombreuses années, on a fait appel à l'opothérapie : on utilisait alors des extraits de glande thyroïde du porc, du bœuf ou du mouton.

De nos jours, on produit des hormones de synthèse principalement la lévothyroxine (T4) mais également la lévotriiodothyronine (T3 ou liothyronine) et l'acide triiodothyroacétique.

C'est un traitement de substitution le plus souvent à vie.

La molécule la plus utilisée est la lévothyroxine (T4). Elle présente une bonne absorption intestinale et une demi-vie $t_{1/2}$ de sept jours. Cette demi-vie assez longue garantit une concentration plasmatique stable même en cas d'oubli occasionnel.

La lévothyroxine a une forte affinité pour les protéines plasmatiques (>99% liée à TBG, TBPA ou albumine).

Sa dégradation fait intervenir les désiodases.

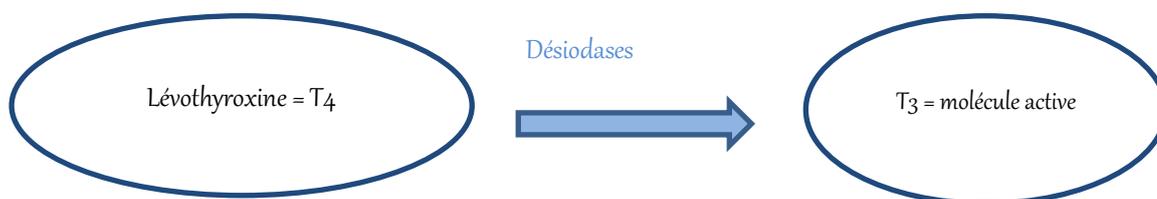


Figure 18 : Dégradation lévothyroxine en T3 active

La lévothyroxine (T4) est transformée par désiodation en triiodothyronine (T3), la molécule active.

Puis les désiodases continuent leur action enzymatique, la triiodothyronine devient de la diiodothyronine puis de la monoiodothyronine.

Les métabolites sont ensuite éliminés dans la bile, les fèces ou par voie rénale après quelques étapes de glucuroconjugaison et de sulfoconjugaison.

Elle est commercialisée sous deux formes per os :
- comprimés : Lévothyrox[®], L Thyroxin Henning[®], Thyrofix[®]
- solution buvable : L-Thyroxine[®].

La forme solution buvable est utilisée pour les enfants, les patients âgés ainsi que pour tous les patients ayant des troubles de la déglutition rendant impossible l'administration de comprimés.

La L- thyroxine[®] Serb est dosée à 150 µg/mL soit 5 µg/goutte.

Le Lévothyrox[®], la L thyroxin Henning[®] ainsi que toutes les autres spécialités de lévothyroxine sous forme comprimés, sont dosées de 25 à 200 µg avec des intervalles de 25 en 25 µg.

Les comprimés sont sécables ce qui permet un ajustement optimal de la posologie.

Lors de la mise en œuvre du traitement, le médecin prend en compte l'âge, le poids et le sexe du patient. La posologie de lévothyroxine dépend du volume de distribution c'est-à-dire du poids du patient.

Les besoins en lévothyroxine varient en fonction de l'âge du patient mais également s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaire.

	Besoins en lévothyroxine (µg/kg/j)
Adulte	1,6 à 1,7
Sujet âgé	1,3
Enfant	2 à 2,5

Figure 19 : Besoins en lévothyroxine selon âge [19]

Chez un adulte hypothyroïdien sans autre facteur pathologique, le traitement est installé d'emblée à la posologie de 50 à 100 µg/j. Puis le médecin augmente par palier de 25 µg tous les huit jours selon la tolérance clinique et biologique du patient jusqu'à l'objectif thérapeutique.

Chez le sujet âgé, l'initiation du traitement compte tenu de l'augmentation du risque cardiovasculaire se fait à plus faible dose 12,5 à 25 µg/j puis augmentation par palier de 25 µg toutes les 3 à 4 semaines. Pour ces patients la fonction rénale est moins efficace, donc l'objectif thérapeutique est diminué.

Il est préconisé d'administrer la lévothyroxine à jeun le matin ; en effet des études montrent une meilleure efficacité, une meilleure stabilité et une diminution de l'impact des effets indésirables du traitement chez les patients obéissant à cette règle.

En pratique, on note que tant que l'observance du traitement se fait selon le même horaire et la même modalité de prise par rapport au repas, le traitement reste efficace.

La lévothyroxine peut également être administrée par voie injectable (IV ou IM), elle est commercialisée sous le nom L-thyroxin Serb[®] en flacon de 200 µg. Elle est utilisée pour les patients hypothyroïdiens incapables de déglutir (réanimation, coma myxoedémateux) ou intolérants digestifs.

La liothyronine (T3) est plus rarement utilisée car sa demi-vie d'élimination est brève ($t_{1/2} = 1$ jour) ce qui implique de renouveler la prise 2 à 3 fois quotidiennement pour maintenir des concentrations sanguines stables en T3. Elle est commercialisée sous la forme per os dans la spécialité Cynomel[®] comprimés dosés à 25µg. Ses indications sont assez restreintes : les syndromes de résistance périphérique dans lesquels la lévothyroxine est peu active; certains cancers, goitres ou nodules afin de freiner la sécrétion de TSH ; l'hypothyroïdie menaçant le pronostic vital...

Il existe une spécialité associant T3 et T4 : Euthyral[®] comprimé (100 µg de lévothyroxine + 20 µg de liothyronine).

b) Suivi thérapeutique des traitements hormonaux substitutifs (THS) [17][19]

(1) Suivi clinique

L'instauration du traitement doit permettre une disparition des symptômes d'hypothyroïdie (asthénie, douleurs musculaires, frilosité, prise de poids, ralentissement du transit, bradycardie...).

Le médecin et le pharmacien doivent sensibiliser le patient à la surveillance des signes d'intolérance (insomnies, douleurs thoraciques, arthralgies, myalgies, vertiges...). Le patient devra également être capable de détecter les signes de surdosage (tachycardie, irritabilité, excitabilité, tremblements fins des extrémités, suées, amaigrissement rapide, diarrhées...).

S'il survient un problème cardiaque au cours du traitement, il est urgent d'effectuer un électrocardiogramme au patient, de renforcer la surveillance cardiaque et de diminuer la posologie en hormones thyroïdiennes.

(2) Suivi biologique

La surveillance biologique repose principalement sur le dosage sanguin de la TSH. Après 4 à 6 semaines de traitement ou de changement posologique, le dosage de la TSH est réévalué, il en est de même pour toute apparition de signes de surdosage.

Lorsque la posologie cible est atteinte et que le patient est stabilisé, la surveillance biologique est moins fréquente (tous les 3 à 6 mois).

Les valeurs normales de TSH sont comprises entre 0,4 et 2mU/L. Lorsque la TSH est augmentée, on augmente la posologie ; inversement lorsque la TSH est diminuée on diminue la posologie des hormones thyroïdiennes de synthèse.

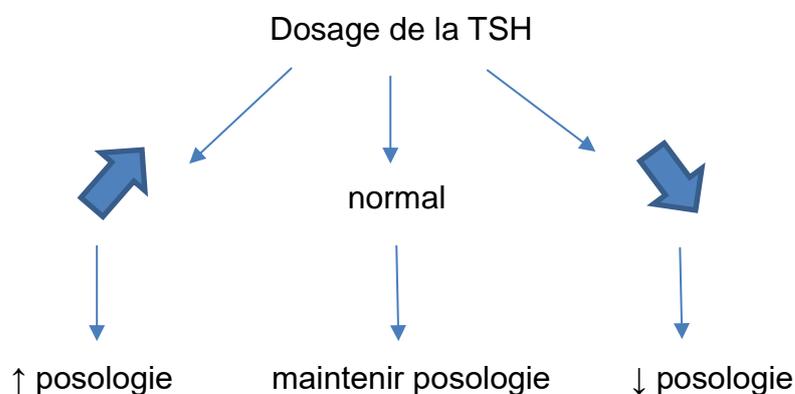


Figure 20 : Adaptation posologie en fonction dosage TSH [19]

(3) Interactions médicamenteuses

Les traitements par hormones thyroïdiennes de synthèse ont de nombreuses interactions médicamenteuses notamment avec de nombreuses spécialités disponibles en auto-médication. Le patient doit donc éviter le recours à l'automédication et prévenir tous les professionnels de santé du traitement qu'il suit afin qu'ils puissent détecter les éventuelles interactions médicamenteuses et adapter le traitement si besoin.

c) Anti-thyroïdiens de synthèse

Les anti-thyroïdiens de synthèse (ATS) appartiennent à la famille des thioamides, classée en deux sous-types : les dérivés imidazolés et les dérivés du thiouracile.

	DCI – Spécialité	Forme-Dosage
Imidazolés	Carbimazole - <i>Néomercazole</i> ®	Comprimés 5 et 20 mg
	Méthimazole - <i>Thyrozol</i> ®	Comprimés 5, 10 et 20mg
Thiouraciles	Propylthiouracile – <i>Propylex</i> ®	Comprimés 50mg
	Benzylthiouracile - <i>Basdène</i> ®	Comprimés 25mg

Figure 21 : Anti-thyroïdiens de synthèse [17]

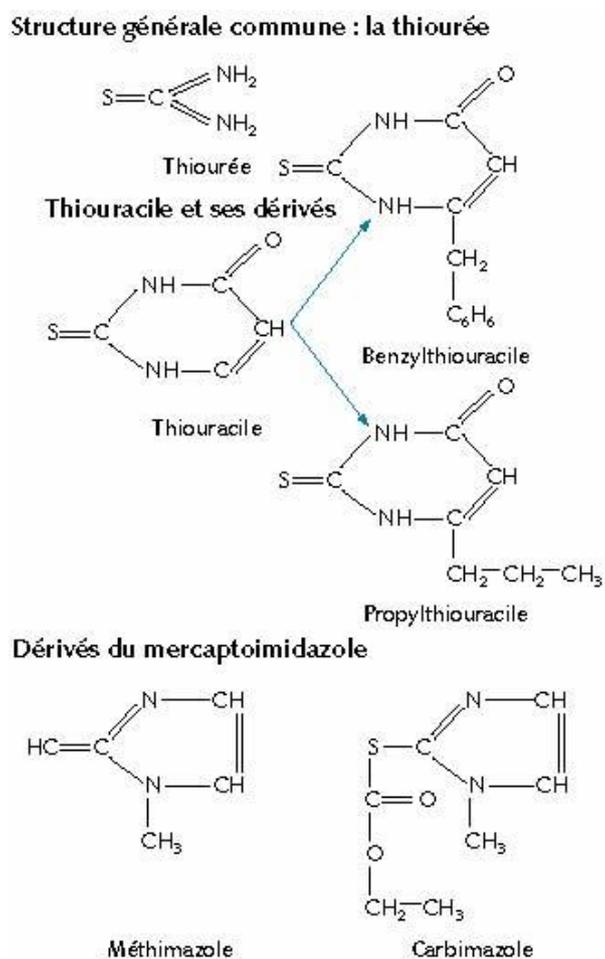


Figure 22 : Structure chimique des anti-thyroïdiens de synthèse [17]

Ces molécules permettent d'inhiber la synthèse des hormones thyroïdiennes en empêchant l'action de la thyroperoxydase (TPO).

La thyroperoxydase, enzyme membranaire présente au pôle folliculaire des thyrocytes, catalyse deux réactions.

La première est l'oxydation d'iodures (I⁻) au sein de la thyroglobuline (Tg) permettant la production de radicaux monoiodotyrosyls (MIT) et diiodotyrosyls (DIT).

La seconde est le couplage de ces radicaux :

MIT + DIT => T3 (triiodothyronine)

DIT + DIT => T4 (tétraiodothyronine ou thyroxine).

Les anti-thyroïdiens de synthèse inhibent ces deux réactions ce qui leur permet de remplir leur mission de diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Ils ont par ailleurs un effet immunosupresseur issu de différents mécanismes tels que la diminution de production d'immunoglobulines, un effet anti-prolifératif des lymphocytes, une diminution des lymphocytes T CD8, une augmentation des lymphocytes T auxiliaires...

Le carbimazole est métabolisée en molécule active le méthimazole (ou thiamazole). Le thiamazole est partiellement lié aux protéines plasmatiques (environ 40%) tandis que le propylthiouracile est fortement lié (80%).

Leur demi-vie d'élimination est de 4 à 6 heures pour le méthimazole et 1 à 2 heures pour le propylthiouracile.

Le méthimazole ou le carbimazole sont administrés un à deux fois par jour tandis que le propylthiouracile est administré trois fois par jour.

Les posologies d'initiation sont : - 10 à 30 mg/jour de méthimazole,
- 20 à 60 mg/jour de carbimazole,
- 150 à 450 mg/jour de propylthiouracile.

L'ajustement posologique se fait grâce au contrôle biologique du taux de T4 libre et de T3 totale environ toutes les 3 à 4 semaines.

Le traitement d'attaque est suivi pendant quelques semaines, ensuite le patient diminue sa posologie pour arriver dans la phase d'entretien. Durant cette phase le traitement anti-thyroïdien est associé à de la lévothyroxine afin de prévenir le risque d'hypothyroïdie et/ou à un bêta-bloquant en cas de symptômes cardio-vasculaires importants (palpitations, tremblements...).

Les patients hyperthyroïdiens suivent ce traitement pendant environ 12 à 18 mois.

Après l'arrêt du traitement, 50% des patients rechutent en particulier les hommes jeunes avec un goitre important. Cette rechute survient le plus souvent dans les 6 premiers mois de l'arrêt.

d) Effets indésirables des anti-thyroïdiens de synthèse

Le plus grave des effets indésirables est l'agranulocytose (< 500 polynucléaires neutrophiles/ mm^3). Elle se manifeste cliniquement par de la fièvre, des douleurs type angineuses, des ulcérations buccales, ecchymoses, saignements, malaise... Son début est brutal et arrive le plus souvent dans les trois premiers mois de traitement. Mais l'agranulocytose peut apparaître à tout moment, même à faible dose.

Le patient doit alors immédiatement arrêter son traitement et consulter un médecin.

D'autres manifestations majeures telles qu'une cholestase, une hépatite, une polyarthrite, une vascularite peuvent survenir.

Avant de placer un patient sous anti-thyroïdien de synthèse, le médecin lui prescrit une prise de sang avec numération formule sanguine et bilan hépatique complet (transaminases, phosphatases alcalines).

Les effets secondaires mineurs comme les réactions cutanées et les troubles digestifs sont plus fréquents.

III. Cas clinique

A. Hospitalisation du 27/08/11 au 2/09/11

Une patiente âgée de 28 ans est adressée par son médecin traitant aux urgences. Elle se plaignait depuis quelques temps d'une fatigue importante associée à une tachycardie, des bouffées de chaleur, une dyspnée d'effort et des courbatures diffuses. Mais ce qui a alerté le médecin traitant c'est l'observation d'une mélanodermie ; il suspecte alors un hypocorticisme.

Le dosage du cortisol à 8h du matin confirme cette hypothèse puisque le résultat est un taux de cortisol effondré (1,5 µg/dL). *annexe 1*

Un hypocorticisme d'origine iatrogène peut être écarté, la patiente n'ayant pas suivi de corticothérapie les jours précédents.

A l'entrée dans le service d'endocrinologie, on retrouve une patiente très asthénique avec un amaigrissement récent de quelques kilogrammes (poids de 54 kg pour une taille de 1,73m soit un IMC de 19).

Sa tension artérielle est basse (9 de maxima 7 de minima).

D'un point de vue clinique, il existe effectivement une mélanodermie avec coloration des plis palmaires et présence de taches ardoisées au niveau de la langue et de la face interne des joues.

La palpation abdominale est normale, la patiente se plaint néanmoins de douleurs épigastriques et de nausées.

A la palpation cervicale on ne retrouve pas de goitre et sur le plan cardiovasculaire on ne note rien de particulier.

Le bilan biologique montre :- une glycémie normale (0,89 g/L)

- une urémie légèrement augmentée (0,61g/L)
- une créatinémie normale (9mg/L)
- une clairance à la créatinine normale (132mL/min)
- une kaliémie légèrement augmentée (4,7mEq/L)
- une natrémie légèrement diminuée (132mEq/L)
- aucune perturbation du bilan hépatique
- pas de syndrome inflammatoire. *annexe 2*

Voici les résultats du cycle du cortisol

Heure	Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{mL}$)	ACTH (pg/mL)
8h00	1,4 8 -19	>1250 10 -50
16h00	1 ,0 2 -12	1102 <20
00h00	1,3 2 -7	735 <20

*les valeurs normales sont indiquées dans le tableau en gris

Figure 23 : Résultats du cycle du cortisol

Le cortisol libre urinaire des 24 heures est inférieur à $20\mu\text{g}/24\text{h}$.

Les médecins ont réalisé un test au synacthène qui est absolument non réactif et caractéristique de l'insuffisance cortico-surrénalienne d'origine basse.

Temps (en minutes)	Dosage cortisol plasmatique ($\mu\text{g}/100\text{mL}$)
T0	<1,0
T60	1,1

Figure 24 : Résultats du test au synacthène

Les valeurs usuelles vers 8h00 sont 8 à $19\mu\text{g}/100\text{mL}$.

La réponse normale du test au synacthène est une augmentation de 50 à 100% du taux de cortisol plasmatique par rapport au taux de base, une heure après l'injection intramusculaire de synacthène.

Une recherche d'anticorps anti-21hydroxylase (AC anti-21OHase) a été demandée, le résultat sera rendu dans un délai de sept jours.

Le bilan hormonal montre une hypothyroïdie par thyroïdite d'Hashimoto avec :

- une TSH augmentée $8,99\mu\text{UI}/\text{mL}$
- une T4 libre légèrement diminuée $8,7\text{pg}/\text{mL}$
- une élévation du taux d'anticorps anti-thyroperoxydase (AC anti-TPO) $99\text{UI}/\text{mL}$
- une élévation du taux d'anticorps anti-thyroglobuline (AC anti-TG) $64\text{UI}/\text{mL}$. *annexe 2*

L'ensemble de ces résultats permet la mise en évidence d'une polyendocrinopathie de type II avec association d'une hypothyroïdie et d'un hypocorticisme auto-immuns.

Ceci sera à confirmer avec les résultats de la recherche d'AC anti-21OHase.

La mise en place du traitement consiste dans un premier temps à l'injection d'une seringue auto-pulsée d'hydrocortisone à 100 mg /24h pendant deux jours puis relai par voie orale à la posologie de 30mg/jour répartie en 20 mg le matin et 10 mg à 16h. L'insuffisance cortico-surrénalienne est également complétée par la prise de 50 µg de Florinef® le matin.

L'hypothyroïdie quant à elle sera compensée par 50 µg de Levothyrox® le matin à jeun. Les douleurs gastriques de la patiente sont soulagées par la prise quotidienne d'Inexium® à 20mg.

La patiente sort du service d'endocrinologie avec le traitement ci-dessus ainsi que des recommandations comme le fait qu'il est nécessaire qu'elle ait avec elle en permanence dans son sac à main la carte de soins et d'urgence d'insuffisant surrénalien indiquant son traitement par hydrocortisone. *annexe 3*

Le médecin lui rappelle qu'elle doit suivre un régime normo-sodé et qu'il est important qu'elle n'oublie pas de prendre son traitement d'hydrocortisone.

La recherche d'auto-anticorps responsable d'une insuffisance cortico-surrénalienne auto-immune confirme le diagnostic par la présence d'AC anti-21OHase à un taux de 47,4UI/mL (normale < 1,0 UI/mL). *annexe 4*

B. Juillet 2013

La patiente désormais âgée de 30ans retourne consulter le service d'endocrinologie. En effet, elle est assez stressée par l'approche de nombreuses échéances dont son prochain mariage.

Elle se plaint de bouffées de chaleur et de sensations de gonflement de l'extrémité céphalique a priori liés au doublement de la dose de Flucortac® il y a quelques semaines. Il n'y a aucun signe de décompensation.

Le spécialiste recommande donc de diminuer la posologie du Flucortac® afin de voir si cela suffit à contrebalancer les symptômes dont la patiente souffre.

Parallèlement il est nécessaire d'augmenter légèrement la dose d'hydrocortisone pour compenser la diminution de la posologie du Flucortac®.

Le Levothyrox® est maintenu à 87,5µg par jour.

La patiente devra également suivre une cure de Magné B6® pour diminuer le stress et l'anxiété.

L'endocrinologue lui donne toutes les informations nécessaires en cas de future maternité.

C. Grossesse

1. Février 2014

La patiente âgée de 31 ans est enceinte avec une date de début de grossesse présumée le 6 janvier 2014.

Elle présente quelques vomissements gravidiques, le spécialiste la place donc sous Motilium® ou Vogalène® (1 à 3 comprimés par jour en cas de nausées ou de vomissements) et lui fait quelques rappels sur l'ajustement de la dose d'Hydrocortisone® en cas de vomissements trop importants.

Il décide de suspendre le traitement par Flucortac® par mesure de précaution et de compenser cet arrêt en augmentant la posologie d'Hydrocortisone®.

L'endocrinologue propose d'augmenter la dose de Levothyrox® à 100µg par jour. Cela est nécessaire pendant la grossesse du fait notamment de l'augmentation du taux de filtration glomérulaire ainsi que de la diminution du taux de TSH par fixation compétitive de l'HCG sur le récepteur de la TSH.

Un avis est demandé aux médecins spécialistes de l'Hôpital Jeanne de Flandres afin de déterminer s'il s'agit d'une grossesse à risque.

Une surveillance clinique et biologique sera effectuée chaque mois.

Le bilan biologique montre une séronégativité pour la syphilis, l'hépatite C et le VIH. La patiente n'est pas immunisée contre la toxoplasmose. Le sérodiagnostic pour la rubéole est positif.

Le bilan endocrinien fait apparaître une augmentation du taux de thyroxine libre (18 pg/mL). Le taux de TSH reste dans les valeurs normales (2,250 mUI/L).

annexe 5

A la mi-février, le Professeur du CHRU de Lille donne son avis, il n'estime pas que la patiente nécessite d'être suivie par l'Hôpital Jeanne de Flandres. La prise en charge peut donc être poursuivie à Dunkerque.

2. Hospitalisation du 28/02/14 au 03/03/14

La patiente est hospitalisée pour suspicion d'insuffisance surrénale aigüe.

A l'entrée, elle se plaint de nausées sans vomissement, de palpitations et d'asthénie. La patiente a perdu environ deux kilogrammes.

Sa tension artérielle est basse 110/75 mm Hg.

Elle ne présente aucun signe de syndrome infectieux.

Sur le bilan biologique on note une légère hyponatrémie (133mEq/L) sans hyperkaliémie.

La patiente est bien équilibrée sur le plan thyroïdien par 100 µg de Levothyrox®.

annexe 6

L'examen clinique montre une patiente au teint bronzé avec absence de taches ardoisées sur les muqueuses et absence de pigmentation des plis palmaires.

Sur le plan cardiovasculaire, la patiente présente des palpitations par intermittence sans douleur thoracique ni tachycardie ni souffle cardiaque.

Aucune anomalie n'est retrouvée à l'auscultation pulmonaire.

La patiente ne présente ni douleur abdominale ni trouble du transit, seulement quelques nausées.

Sur le plan neurologique, on ne note pas de céphalées ni de déficit sensitivo-moteur.

Les réflexes ostéo-tendineux sont bilatéraux et symétriques.

La prise en charge dans le service consiste à placer la patiente sous seringue auto-pulsée d'Hydrocortisone® à 100mg/24h pendant deux jours ; puis relai par voie orale à 45mg/jour.

La patiente sort avec le traitement suivant :

- Hydrocortisone® 20mg le matin, 15mg à midi et 10mg à 16h
- Levothyrox® 100µg le mati
- Alprazolam 0,25mg le soi
- Acide folique 0,4mg le matin
- Mag 2® un sachet matin et soir
- Forlax® un sachet 1 à 3 fois/jour si besoin

3. Mai 2014

Le suivi mensuel montre que tout est rentré dans l'ordre pour la patiente.

On note une prise de poids de 6kg depuis le début de la grossesse.

Concernant l'examen clinique, la loge cervicale est normale et la patiente apparaît moins mélanodermique. Sa pression artérielle reste néanmoins à la limite basse 110/95 mm Hg.

Les analyses biologiques prouvent que l'hypothyroïdie est bien compensée avec un taux de TSH à 2,31 mUI /L et un taux de T4L à 13,9ng/L.

La natrémie (134mEq/L) et la kaliémie (3,5 mEq/L) sont également à la limite basse.

Il n'y a pas de protéinurie ni de séroprotection contre la toxoplasmose.

annexe 7

Le Professeur du CHRU de Lille ne voit pas de contre-indication à la prise de Fludrocortisone, mais l'endocrinologue préfère pour le moment ne pas la réintroduire.

Le test d'hyperglycémie provoquée per os (HGPO 75g) sera demandé à la 24^{ème} semaine d'aménorrhée compte tenu du terrain à risque de la patiente.

Le traitement reste toujours le même :

- Hydrocortisone[®] 20mg le matin, 15mg à midi et 10mg à 16h
- Levothyrox[®] 100µg le matin

4. Juin 2014

A la 22^{ème} semaine de grossesse, on constate une prise de poids de 10kg depuis le début de la grossesse.

La tension artérielle est à 120/70 mm Hg.

L'ensemble du bilan biologique est correct :

- glycémie à jeun = 0,63 g/L
- natrémie = 138 mEq/L
- kaliémie = 3,6 mEq/L
- TSH = 1,95 mUI/L
- T4L = 12ng/L.

L'endocrinologue demande une échographie morphologique détaillée du fœtus. Il recommande à la patiente de se former régulièrement pour les modalités d'accouchement.

Il précise également qu'en cas de césarienne, il sera nécessaire de faire une perfusion de sérum salé isotonique ainsi qu'une seringue auto-pulsée d'Hydrocortisone[®] à 100 mg/jour. Le traitement par voie orale pourra être repris quand le transit sera rétabli.

5. Juillet 2014

La prise de poids de la patiente à la 27^{ème} semaine de grossesse est de 12kg.

Sur le plan clinique, la patiente est fatiguée et se plaint de quelques lombalgies et d'un reflux gastro-œsophagien classiques à ce stade de la grossesse.

La pression artérielle est à 100/60 mm Hg.

Les insuffisances endocriniennes sont bien stabilisées grâce aux traitements.

En effet la loge cervicale est normale à la palpation et le bilan biologique thyroïdien est correct. *annexe 8*

L'épreuve HGPO 75g donne un résultat normal : 0,64g/L en base
1,19 g/L à la 1^{ère} heure
0,98 g/L à la 2^{ème} heure.

Ce qui prouve que la patiente n'a pas développé de diabète gestationnel.

L'échographie du 30 juin montre un développement fœto-placentaire normal sans macrosomie ni autre anomalie.

Le traitement est donc maintenu aux mêmes doses que précédemment.

6. Août 2014

La grossesse dont le terme est prévu pour le 11 octobre, montre une évolution favorable.

Le bilan biologique est correct.

La prise de poids de la patiente est de 14 kg depuis le début de la grossesse.

La pression artérielle est de 110/70 mm Hg.

La patiente est un peu « soufflée » à la partie supérieure du corps et du visage.

Le spécialiste souhaite donc diminuer légèrement la posologie d'hydrocortisone répartie de la manière suivante : 20mg le matin, 10 mg à midi et 10 mg à 16h.

La posologie du Levothyrox[®] quant à elle reste identique 100 µg le matin.

7. Septembre 2014

La patiente a été reçue pour la première fois à l'hôpital Jeanne de Flandres par choix personnel et non pas suite à des complications de sa grossesse.

Elle est en bon état général et ne présente aucun signe d'insuffisance surrénale aigüe.

Sa tension artérielle est à 120/80 mm Hg.

Sa prise de poids est de 17 kg depuis le début de la grossesse. Le médecin lui recommande d'éviter les écarts alimentaires et d'augmenter son activité physique pour limiter sa prise de poids.

A l'échographie, les mouvements fœtaux sont perçus et les bruits du cœur entendus sont normaux.

La patiente doit faire une dernière sérologie de toxoplasmose et un bilan thyroïdien.

Le médecin lui donne des consignes sur le terme de la grossesse et pour l'accouchement.

IV. Cas particulier de la grossesse

Pendant toute la grossesse, la mère et le fœtus ont de nombreux échanges via le placenta, y compris les substances médicamenteuses. Le fœtus ne pouvant pas lui-même métaboliser et éliminer les médicaments, ses systèmes étant encore immatures, sa mère le fait pour lui. Les demi-vies d'élimination sont donc augmentées pour le fœtus. Mais tous les médicaments ne traversent pas la barrière placentaire (les molécules de haut poids moléculaire ne passent pas).

Il est donc nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice/risque pour chaque prise médicamenteuse.

L'état maternel est toujours privilégié. Il faut éviter l'arrêt brutal ou le sous-dosage d'un traitement chronique; sinon il y a un risque de décompensation de la pathologie ce qui aura des conséquences pour la mère et le fœtus.

Le choix porte généralement sur les médicaments les plus anciens considérés comme les plus sûrs.

La toxicité du médicament dépend du stade de la grossesse (le premier trimestre est le plus critique), de la durée de traitement, du mode de vie de la mère.

Le médecin prescrit la dose minimale efficace sur la plus courte durée possible.

La mère doit proscrire l'automédication et demander conseil au pharmacien et au médecin.

La grossesse est une période de tolérance pour le système immunitaire de la mère afin de ne pas rejeter le fœtus. Il tourne « au ralenti » ce qui diminue les poussées des pathologies auto-immunes. Mais après l'accouchement, il y a un emballement du système immunitaire et une recrudescence des poussées.

A. Physiologie de la grossesse et pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte

La grossesse est une période de grands bouleversements hormonaux à l'origine de nombreuses modifications physiologiques et biochimiques chez la femme enceinte.

Les principaux changements sont une hémodilution, une augmentation du débit sanguin, une modification de la résorption digestive, une diminution de la synthèse d'albumine, une augmentation de la synthèse d'insuline.

L'absorption des médicaments est modifiée en raison des bouleversements de la vidange et de la motilité gastrique.

La distribution des médicaments est plus importante chez la femme enceinte par augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque ainsi que par la diminution du taux d'albumine (qui entraîne une diminution de la fixation du médicament aux protéines plasmatiques).

Le métabolisme hépatique peut être augmenté au cours de la gestation.

L'élimination rénale est également augmentée car le débit sanguin rénal augmente ainsi que le débit de filtration glomérulaire.

1. Rôle du placenta

Le placenta est un tissu dans lequel se déroulent les échanges entre la mère et le fœtus. Il se comporte comme une membrane cellulaire laissant passer les molécules de bas poids moléculaire par diffusion passive.

L'épaisseur et la vascularisation du placenta changent au cours de la grossesse : il passe de quelques dizaines de micromètres d'épaisseur les premières semaines à plusieurs millimètres au terme.

Plus l'âge gestationnel avance, plus il y a augmentation du passage transplacentaire des médicaments.

2. Circulation fœtale et risques tératogènes

Les médicaments, suite au passage placentaire, arrivent dans la veine porte via la veine ombilicale puis dans la veine cave inférieure sans avoir de passage hépatique.

Le système nerveux central est le premier exposé car la circulation fœtale se fait en priorité dans sa direction alors que la barrière hémato-encéphalique n'est pas encore en place.

Par ailleurs, le taux d'albumine fœtale augmente avec l'âge gestationnel, ce qui augmente la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques et donc diminue leur activité.

Les systèmes de métabolisation et d'élimination sont immatures chez le fœtus ce qui crée une accumulation de métabolites potentiellement toxiques.

On définit les risques potentiels sur l'embryon comme risques tératogènes, c'est-à-dire la capacité d'un médicament à entraîner des malformations congénitales.

Ce risque est maximal dans les deux premiers mois de grossesse, mois pendant lesquels se forment les principaux organes. Durant cette même période, la femme n'est pas toujours consciente qu'elle est enceinte et donc du risque de la prise médicamenteuse. Elle est donc sujette à l'auto-médication qui peut avoir des conséquences irréversibles sur le développement fœtal.

A partir du 3^{ème} mois, le risque malformatif est presque inexistant. Mais il existe des organes encore à risques : le système nerveux central, les organes génitaux et les reins car leur évolution se poursuit.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) définit six niveaux de conduite à tenir pour la prise de médicaments au cours de la grossesse vis-à-vis du risque tératogène :

- contre-indiqué
- ne doit pas être utilisé sauf si la situation clinique le rend indispensable
- utilisation déconseillée
- à éviter par prudence
- utilisation envisageable
- utilisation possible.

L'évaluation du risque se fait grâce à l'étude des données cliniques chez l'animal et chez des femmes exposées au cours de leur grossesse.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou foetotoxique démontré	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace
Effet tératogène ou foetotoxique supposé ou suspecté	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Figure 25 : Classification ANSM des médicaments au cours de la grossesse (Source ANSM) [43]

Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drug Administration) a mis au point une autre classification concernant le risque tératogène :

A : les études humaines ne montrent pas de risque tératogène

B : pas d'évidence de risque chez l'Homme ; les études animales montrent un risque non retrouvé chez l'Homme ou s'il n'existe pas d'études adéquates chez l'Homme, les études animales sont négatives

C : le risque chez l'Homme ne peut être exclu ; les études chez l'Homme manquent ou les études animales montrent un risque ou manquent

D : mise en évidence d'un risque chez l'Homme.

B. Grossesse et insuffisance surrénale

Pendant la grossesse, l'activité de l'axe corticotrope est stimulée grâce à l'augmentation des taux hormonaux (oestradiol, progestérone et hCG). Cet axe contrôle notamment la pression artérielle, les échanges d'électrolytes et le déclenchement du travail.

La gestation augmente la concentration de CBG (cortisol binding globulin ou transcortine) sous l'action des oestrogènes. Le cortisol se lie à la CBG ce qui réduit le cortisol libre circulant et donc sa biodisponibilité.

Parallèlement les oestrogènes diminuent la clairance hépatique et augmentent l'activité de la 6- β hydroxylase qui catalyse la réaction d'hydroxylation du cortisol en 6- β hydroxycortisol (métabolite inactif).

L'ensemble de ces conséquences entraîne souvent une augmentation des besoins en cortisol lors de la grossesse et donc la nécessité d'augmenter la posologie d'Hydrocortisone[®] dans certains cas.

Le placenta laisse passer l'Hydrocortisone[®] et participe activement au métabolisme grâce à l'action de l'enzyme 11- β hydroxystéroïde déshydrogénase. Elle catalyse une réaction dont le produit est un dérivé 11 cétostéroïde plus ou moins inactif.

L'Hydrocortisone[®] ne traverse donc pas la barrière foetoplacentaire tel quel, ce qui n'entraîne aucun effet direct sur le fœtus.

La prise de glucocorticoïdes à long terme peut avoir des conséquences sur la mère et donc indirectement sur le fœtus.

La patiente enceinte sous Hydrocortisone[®] risque de développer une hypertension gravidique et augmente donc le risque de pré-éclampsie.

Par ailleurs, il existe un effet hyperglycémiant des glucocorticoïdes par stimulation de la néoglucogenèse hépatique, diminution de la sécrétion d'insuline par les cellules des îlots β de Langerhans et diminution de la sensibilité à l'insuline. Tout ceci accroît le risque chez la mère de développer un diabète gestationnel.

La grossesse d'une patiente souffrant d'insuffisance surrénalienne est traitée comme grossesse à risque avec une surveillance particulière de l'ensemble du corps médical.

Le traitement est adapté au cours la grossesse, en fonction du stade de la grossesse et des facteurs extérieurs comme le stress, la fatigue ou une infection pouvant entraîner une insuffisance surrénale aiguë.

Lors de l'accouchement par voie basse, la dose d'Hydrocortisone® est généralement doublée et dans certains cas une administration de 50 mg en IV est effectuée.

Mais en cas de césarienne, on administre à la patiente 100mg en IV d'hydrocortisone.

L'utilisation d'Hydrocortisone® est donc possible durant la gestation car il n'y a aucun effet malformatif pour l'enfant mais elle nécessite une surveillance étroite de la patiente (par l'endocrinologue et l'obstétricien) afin d'éviter la survenue des effets indésirables du traitement glucocorticoïdes à long terme et l'apparition brutale d'une insuffisance surrénale aiguë.

C. Grossesse et insuffisance thyroïdienne

La grossesse est une épreuve pour la glande thyroïde, elle met en jeu ses capacités d'adaptation face à l'augmentation des besoins quotidiens en hormones thyroïdiennes et à la déperdition iodée.

Une perte de l'équilibre thyroïdien a des effets directs sur le fœtus et indirects (effets sur la mère) plus ou moins graves, il est donc important de préserver l'euthyroïdie.[29]

1. Modifications de la physiologie thyroïdienne au cours de la grossesse

La stimulation thyroïdienne et l'augmentation du volume thyroïdien sont dues à trois facteurs principaux : l'augmentation du taux d'oestrogènes, la perte d'iode et la production d'hCG placentaire.

L'iode, essentiellement apporté par l'alimentation, a un rôle prépondérant dans la synthèse des hormones thyroïdiennes.

Pendant la gestation, les besoins en iode sont donc accrus afin de répondre à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes. [27]

Selon l’OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l’apport journalier nécessaire en iode chez la femme enceinte est de l’ordre de 200 µg. Or, la mère doit également apporter de l’iode via le placenta au fœtus pour assurer la synthèse d’hormones thyroïdiennes fœtales.

A son tour, l’augmentation de la clairance rénale de l’iode provoque une baisse de sa biodisponibilité. De même, les oestrogènes inhibent l’activité du symporteur NIS qui assure le cotransport actif de sodium et d’iode.

L’augmentation du taux d’oestrogènes (hyperoestrogénie) est également responsable d’une augmentation des protéines de transport dès les premières semaines de grossesse, en particulier la TBG (thyroxin binding globulin). Ce qui a pour conséquence une augmentation de la liaison des hormones thyroïdiennes T4 et T3 à la TBG et donc une augmentation des besoins et de la production d’hormones thyroïdiennes.

La concentration sanguine de TBG est doublée voire triplée au deuxième trimestre de grossesse, elle revient à la normale 4 à 6 semaines après l’accouchement. [28][29]

Le premier trimestre de grossesse est une période pendant laquelle l’hCG placentaire (human chorionic gonadotropin) a une concentration élevée. L’hCG ayant une homologie structurale avec la TSH, elle se lie au récepteur à TSH et entraîne une stimulation de la glande thyroïde.

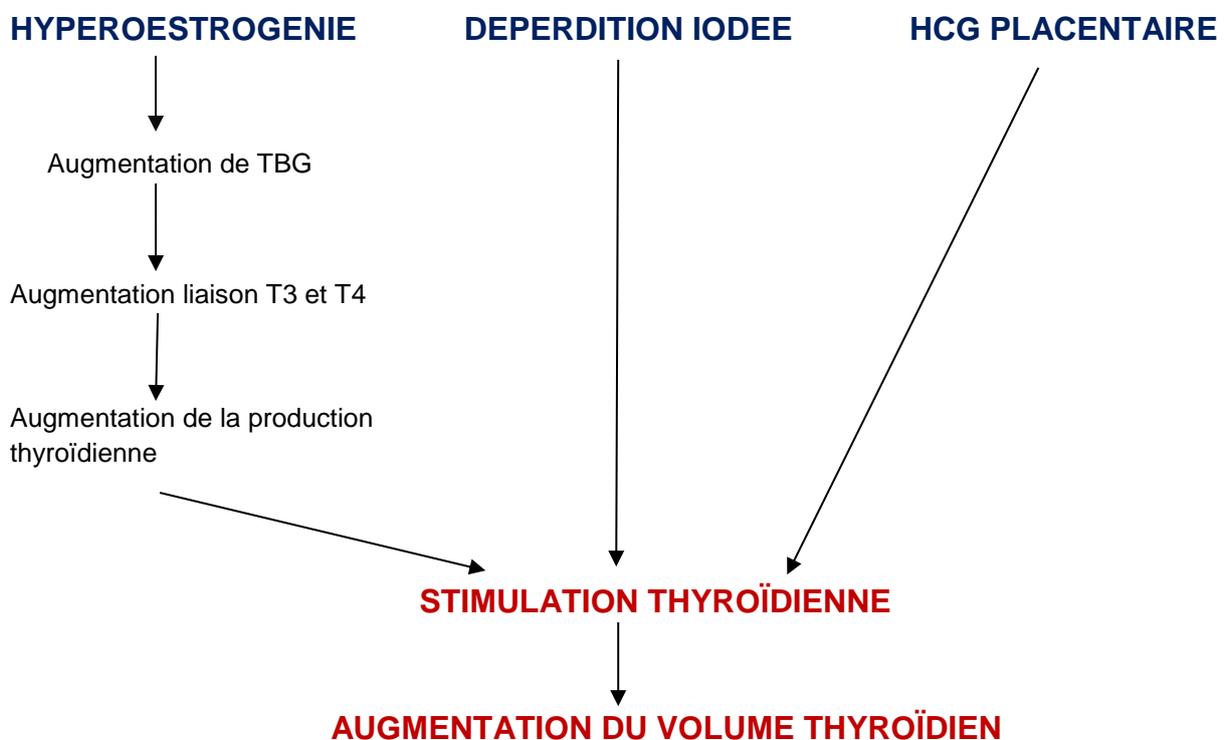


Figure 26 : Grossesse et facteurs goitrogène [28][29]

La désiodase placentaire de type 3 augmente la dégradation des hormones thyroïdiennes par production de T3 inverse (rT3 = reverse T3), hormone inactive.

En somme, l'ensemble de ces facteurs entraîne une augmentation du volume thyroïdien d'environ 30% chez près de 80% des femmes enceintes.

2. Hypothyroïdie et grossesse

L'hypothyroïdie a plusieurs conséquences chez la femme dont une diminution de la fertilité, des troubles de l'ovulation et une augmentation du risque de fausse couche spontanée. Au cours de la grossesse, elle peut être la cause de complications obstétricales : hypertension artérielle, pré-éclampsie, anémie, décollement placentaire, avortement précoce, hémorragies post-partum...

Chez le fœtus, l'hypothyroïdie maternelle peut entraîner une baisse des capacités intellectuelles, un retard de croissance, une détresse respiratoire néonatale...

Les hormones thyroïdiennes étant indispensables à l'ontogénèse cérébrale du fœtus et la production de thyroxine fœtale ne débutant qu'aux alentours de la dix-neuvième semaine de grossesse, une situation de déficit en hormones thyroïdiennes maternelles ralentit le développement cérébral et psychomoteur du fœtus.

Une étude publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 1999, a mis en évidence le lien entre hypothyroïdie maternelle et retard de développement de l'enfant. La population testée était un groupe de 62 enfants âgés de 7 à 9 ans dont les mères, au début du deuxième trimestre de grossesse, avaient un taux de TSH élevé et un taux de T4 libre abaissé. Le résultat montre une diminution de 4 points du quotient intellectuel (Q.I) par rapport à des enfants témoins dont la mère est euthyroïde.

Il est important de noter que la diminution du Q.I est d'autant plus importante que l'hypothyroïdie maternelle est déséquilibrée. [27][28][29]

L'ensemble de ces éléments tend à prouver la **nécessité de dépister et de traiter l'hypothyroïdie maternelle afin que l'enfant puisse avoir un bon développement intellectuel.**

Chez les patientes présentant une hypothyroïdie avant la grossesse, il est indispensable d'augmenter la dose de lévothyroxine dès le diagnostic de grossesse, afin de pallier à l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes.

En pratique, la posologie sera augmentée de 30% dès le début de la grossesse. Celle-ci sera adaptée en fonction des résultats biologiques toutes les quatre à six semaines, l'objectif étant de conserver un taux de TSH de l'ordre de 1mUI/L pour maintenir l'euthyroïdie substitutive.

a) Auto-immunité thyroïdienne et grossesse [28][29]

Les anticorps dirigés contre les principaux antigènes thyroïdiens (thyroglobuline, thyroperoxydase et récepteur à la TSH) traversent la barrière foeto-placentaire. Ils disparaissent deux à trois mois après la naissance.

Les concentrations d'immunoglobulines anti-TPO et anti-TG diminuent au cours de la grossesse, atteignant un minima au troisième trimestre. Il existe un phénomène de rebond dans les mois suivants l'accouchement, responsable chez certaines patientes de thyroïdite du post-partum.

Ces deux types d'anticorps augmentent le risque de fausse couche spontanée mais n'apparaissent pas être associés à des conséquences fonctionnelles chez le fœtus.

En revanche, les anticorps anti-RTSH ont un rôle pathogène clairement défini sur le développement du fœtus, causant des dysthyroïdies chez l'enfant. Un dosage du titre de ces immunoglobulines est donc à effectuer à la fin du troisième trimestre de grossesse et début du troisième trimestre, chez les patientes souffrant d'une maladie de Basedow ou ayant des antécédents d'hyperthyroïdie. S'il s'avère élevé, une surveillance clinique rapprochée du fœtus sera effectuée (échographie pour détecter un goitre ou des altérations de croissance) ainsi qu'à la naissance.

b) Lévothyroxine et grossesse

La lévothyroxine passe très peu la barrière foeto-placentaire et son administration ne présente pas d'effet malformatif sur le fœtus ; au contraire l'absence d'euthyroïdie maternelle entraîne un retard du développement neurocognitif de l'enfant.

Le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes de synthèse doit donc être maintenu et même augmenté compte tenu des besoins accrus en hormones thyroïdiennes au cours de la grossesse.

Une surveillance clinique et biologique de la fonction thyroïdienne de la patiente toutes les quatre à six semaines est mise en place afin d'adapter si nécessaire la posologie.

Il faut être vigilant aux interactions médicamenteuses entre lévothyroxine et les sels ferreux et calciques en décalant d'au moins deux heures leur prise car ils réduisent l'absorption digestive de lévothyroxine.

En post-partum, grâce à un dosage de la TSH six semaines environ après l'accouchement, la posologie de lévothyroxine est généralement abaissée à celle avant la grossesse.

L'utilisation de Levothyrox[®], ou autre traitement thyroïdien substitutif, est donc possible durant la gestation car il n'y a aucun effet malformatif pour l'enfant mais elle nécessite une surveillance étroite de la patiente (par l'endocrinologue et l'obstétricien) afin d'éviter la survenue d'une hypothyroïdie maternelle par sous-dosage pouvant être à l'origine de conséquences neurologiques importantes chez l'enfant.

V. Education thérapeutique et rôle du pharmacien

A. Définition, objectifs

En 1996, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) publie une définition de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) dans *Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the Field of Chronic Disease*.

« *L'éducation thérapeutique vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Elle comprend des activités organisées, y compris un soutien psychosocial, conçues pour rendre les patients conscients et informés de leur maladie, des soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, et des comportements liés à la santé et à la maladie. Ceci a pour but de les aider (ainsi que leurs familles) à comprendre leur maladie et leur traitement, collaborer ensemble et assumer leurs responsabilités dans leur propre prise en charge, dans le but de les aider à maintenir et améliorer leur qualité de vie* ». [37]

L'éducation thérapeutique a donc pour principaux objectifs l'amélioration de la santé du patient (d'un point de vue clinique et biologique) ainsi que sa qualité de vie et celle de ses proches.

En premier lieu, le patient doit acquérir des compétences d'autosoins, en lien avec la prise en charge de la maladie, de ses propres besoins et attentes. Il est alors capable de prendre des décisions dans le but de modifier les effets de la maladie sur sa santé et sa qualité de vie.

Il développe également des compétences d'adaptation face à cette maladie grâce à son vécu et ses expériences antérieures. Selon l'OMS, « *les compétences personnelles et interpersonnelles, cognitives et physiques, permettent à l'individu de maîtriser et de diriger son existence, et d'acquérir la capacité à vivre dans leur environnement et à modifier celui-ci* ». [37]

L'éducation thérapeutique peut-être proposée à toute personne souffrant d'une maladie chronique quels que soient son âge, le type, le stade et l'évolution de la maladie ; ainsi qu'à ses proches s'ils le souhaitent. Elle doit contribuer à réduire les inégalités sociales de santé.

COMPETENCES D'AUTOSOINS**COMPETENCES D'ADAPTATION**

- Soulager les symptômes
- Prendre en compte résultats autosurveillance
- Adapter la dose
- Réaliser gestes techniques et de soins
- Modifier mode de vie (alimentation, activité physique...)
- Prévenir complications
- Faire face aux problèmes occasionnés par la maladie
- Impliquer ses proches dans la gestion de la maladie, des traitements...

- Se connaître soi-même
- Gérer le stress, les émotions...
- Développer un raisonnement créatif, une réflexion critique
- Développer des compétences de communication
- Prendre décisions et résoudre les problèmes
- Se fixer des buts à atteindre
- S'observer, s'évaluer, se renforcer

Figure 27 : Compétences à acquérir grâce à l'éducation thérapeutique

L'ETP place donc le patient comme acteur de santé central du programme, lui conférant un rôle prépondérant. C'est un processus permanent adapté à l'évolution de la maladie et au mode de vie du patient.

Le Code de la Santé Publique (CSP) avec la loi du 9 août 2004, a pris en compte la nécessité de faire de l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'une maladie chronique une priorité. Elle prévoit la mise en place d'un plan d'amélioration de la qualité de vie de ces personnes.

La loi HPST (Hôpital-Patients-Santé-Territoires) du 21 juillet 2009 intègre pour la première fois la notion d'éducation thérapeutique au sein du Code de Santé Publique. L'ETP devient une priorité dans le domaine de la santé publique nationale. Elle vise à favoriser la prise en charge préventive et l'accompagnement plus précoce des maladies chroniques.

Le 2 août 2010, des décrets relatifs aux conditions d'autorisation des programmes d'ETP sont publiés. Ils mentionnent les compétences requises pour dispenser ces programmes et fixent les conditions selon lesquelles ils doivent être mis en œuvre.

L'ETP est multiprofessionnelle, interdisciplinaire et intersectorielle car elle met en lien tous les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge d'un patient atteint d'une maladie chronique (médecin, pharmacien, infirmière, kinésithérapeute, diététicienne...).

Elle nécessite une bonne coordination des interventions des différents professionnels de santé ainsi qu'une bonne transmission des informations entre eux. Ceci exige de nombreuses compétences : méthodologiques, relationnelles, biomédicales et de soins, pédagogiques et d'animation. Il existe plusieurs formations selon le niveau de compétences que le professionnel de santé souhaite acquérir (diplômes universitaires et masters, formations continues spécialisées dans l'éducation thérapeutique...).

L'ETP peut se dérouler dans des établissements de santé, des centres ou réseaux de santé ou des associations.

Elle comporte quatre grandes étapes.



Figure 28 : Les 4 étapes de l'éducation thérapeutique du patient

Le diagnostic éducatif est élaboré avec le patient, afin de mieux connaître et identifier ses besoins et ses attentes en tenant compte de ses connaissances établies de sa maladie et son traitement. L'objectif est de définir les compétences à acquérir ou à mobiliser pour avoir une bonne compréhension de sa maladie et une bonne observance au traitement.

L'équipe du programme d'ETP établit alors un programme personnalisé avec selon les besoins du patient des séances collectives et/ou individuelles adaptées.

A la fin du programme, une évaluation individuelle a lieu pour faire le point sur la compréhension du patient sur sa maladie et son traitement ainsi que les compétences acquises grâce à l'ETP.

B. Le rôle clé du pharmacien dans l'éducation thérapeutique du patient [37]

Le Code de la Santé publique énonce quelques-unes des missions du pharmacien concernant l'éducation pour la santé. Il « *contribue à l'information et à l'éducation du public en matière sanitaire et sociale* » (art. R 4235-2). Le pharmacien doit « *veiller à ne jamais favoriser, ni par ses conseils, ni par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique* » (art. R 4235-10).

D'après la loi HPST, le pharmacien doit « *contribuer aux soins de premier recours* » parmi lesquels l'éducation pour la santé, la prévention et le dépistage et qu'il « *peut participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement des patients* » (art. L 5125-1-1 A).

En effet, le pharmacien possède plusieurs atouts qui lui confèrent un lien privilégié avec le patient et par conséquent un rôle clé dans son éducation thérapeutique. Tout d'abord sa proximité géographique, son accessibilité et sa disponibilité lui permettent d'avoir des contacts fréquents avec le patient ainsi qu'une connaissance globale de celui-ci (contexte familial et socioprofessionnel, historique médicamenteux...).

Il acquiert une grande crédibilité auprès de la population grâce à sa solide formation professionnelle et scientifique. Ces éléments tendent à établir entre le pharmacien et le patient une relation de confiance.

Au sein de l'équipe du programme d'ETP, le pharmacien a pour missions de sensibiliser et d'informer le patient sur sa maladie et son traitement. Il contribue au bon usage du médicament en inculquant au patient les techniques de prise et les principales interactions médicamenteuses de par sa qualité de spécialiste du médicament. Il participe à l'apprentissage de l'autosurveillance (survenue d'effets indésirables, surveillances clinique et biologique) sans oublier de prendre en compte la composante psychologique dans la gestion de sa maladie par le patient, en accompagnant et soutenant le malade durant tout le programme.

Le pharmacien a donc un rôle crucial dans la compréhension du patient de sa maladie, dans l'adhésion à son traitement et dans le bon usage du médicament.

C. Education thérapeutique et insuffisance surrénalienne **[32][33]**

La principale complication de l'insuffisance surrénalienne est rare mais engage le pronostic vital : l'insuffisance surrénale aiguë (ISA). Elle survient lorsque l'imprégnation en hormones stéroïdiennes surrénaliennes est insuffisante pour répondre à l'augmentation des besoins en cas de stress de l'organisme. Cela représente environ 2000 cas/an en France.

Certains facteurs peuvent favoriser l'apparition de l'ISA : l'origine périphérique de l'insuffisance surrénalienne, le sexe féminin, s'il existe des troubles des fonctions supérieures, un diabète insipide ou d'autres pathologies associées (asthme, allergie...).

L'European Journal of Endocrinology publie en 2010 deux études qui tendent à identifier les facteurs pouvant générer cette crise. Elle survient généralement après que le patient ait souffert de troubles digestifs (vomissements et/ou diarrhées) 33% à 56% des cas, ou d'infections 17% à 24% des cas ; mais aussi parfois à la suite d'une chirurgie, d'un accouchement, d'un stress important, de douleurs ou d'une fatigue intense.

Les signes cliniques de l'ISA sont une asthénie, des douleurs ostéoarticulaires, des myalgies diffuses, des céphalées, des troubles digestifs (nausées vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), une chute de la pression artérielle et une fièvre. Les perturbations biologiques sont également inconstantes : hyponatrémie, hyperkaliémie, insuffisance rénale fonctionnelle.

Des études et de nombreuses associations de patients ont rapporté un défaut d'application des consignes de soins et d'urgence.

Le manque de spécificité de ces symptômes et la méconnaissance de cette pathologie rare sont susceptibles d'induire certains médecins en erreur et donc de retarder la prise en charge de cette urgence vitale.

Pour éviter cela, un certain nombre d'outils ont été mis en place tels que la carte d'insuffisant surrénalien, la prescription d'hydrocortisone injectable, la diffusion d'informations aux patients ainsi que des protocoles d'urgence.

Les ARS (agences régionales de santé) ont autorisé plusieurs programmes d'éducation thérapeutique du patient notamment dans les hôpitaux Cochin, la Pitié-Salpêtrière, Robert Debré, la Timone. Ils abordent tous trois grandes thématiques : la gestion quotidienne du traitement de substitution, l'adaptation des doses d'hydrocortisone et l'autoinjection intramusculaire d'hydrocortisone.

Le pharmacien intervient à différents niveaux dans ce programme et en particulier pour expliquer les principes du traitement et les effets indésirables, les modalités d'obtention, de conservation et de prise des médicaments. [32][33]

1. La carte d'insuffisant surrénalien

Le médecin spécialiste ou généraliste ou le pharmacien remettent au patient insuffisant surrénalien une carte de soins et d'urgence. *Annexe 3*

Sur cette carte figurent de multiples informations nécessaires :

- Nom de la maladie
- Identité, photo et coordonnées du patient
- Noms et coordonnées des personnes à joindre en cas d'urgence
- Informations concernant la maladie et le traitement (type d'insuffisance surrénale, date du diagnostic, traitement quotidien en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes)
- Autre(s) traitement(s) et pathologie(s) du patient
- Coordonnées des différents médecins intervenant dans la prise en charge du malade
- Recommandations en cas d'urgence

Le patient devra veiller à toujours avoir avec lui cette carte et informer ses proches de son existence et de son utilité en cas d'insuffisance surrénale aiguë ou toute autre situation d'urgence.

Conjointement à cette carte de soins et d'urgence de l'insuffisance surrénale, une seconde carte lui est remise, carte qui délivre de nombreuses informations et conseils concernant la maladie. Cette carte comporte quelques règles d'or à suivre par les patients insuffisants surrénaliens.

Les patients doivent suivre les prescriptions médicales et prendre leur traitement quotidiennement à heures régulières. Il est important de ne pas interrompre le traitement ainsi que de veiller aux contre-indications et interactions médicamenteuses.

Le malade apprend à reconnaître les signes d'insuffisance surrénale aiguë (fièvre, troubles digestifs, fatigue...) et à adapter les doses d'hydrocortisone dès les premiers symptômes.

Si les symptômes s'aggravent malgré l'augmentation de la posologie d'hydrocortisone, le patient doit être capable de s'autoinjecter de l'hydrocortisone en intramusculaire avant de se rendre rapidement aux urgences.

Dès qu'il est confronté à des professionnels de santé, l'insuffisant surrénalien doit les informer de sa maladie et leur présenter sa carte de soins et d'urgence.

2. Protocoles simplifiés

La consigne de doubler voire tripler les doses d'hydrocortisone par voie orale peut parfois être perçue comme ambiguë par les patients. Il est donc indispensable de leur répéter qu'ils ne doivent pas se contenter de doubler la dose du matin et du midi mais qu'ils doivent immédiatement prendre une dose d'hydrocortisone à la survenue de symptômes intercurrents. En effet, la demi-vie d'élimination de l'hydrocortisone est très courte, si cela se produit en fin de journée ou en pleine nuit, le patient resterait sans hydrocortisone jusqu'au lendemain matin. Par exemple, un traitement établi à un comprimé d'hydrocortisone matin et midi, sera augmenté à deux comprimés matin, midi et soir jusqu'à disparition des symptômes.

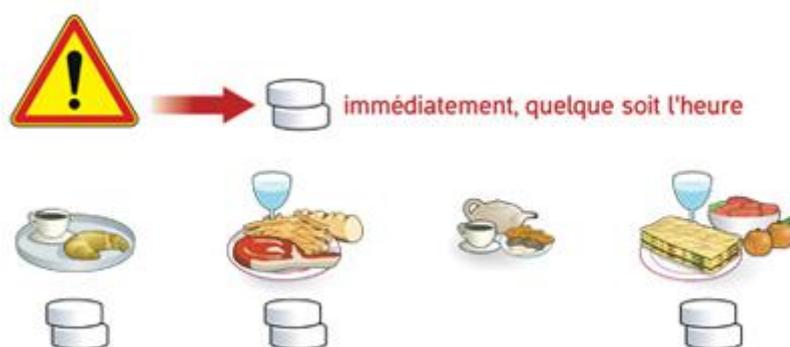


Figure 29 Exemple de schéma d'adaptation dose hydrocortisone [34]

Le deuxième message important à diffuser consiste en l'injection d'hydrocortisone en IM par le patient dès les premiers signes d'insuffisance surrénale aiguë, avant même de se rendre aux urgences. Cela permet d'éviter l'installation d'une déshydratation et des troubles hémodynamiques et donc d'un état de choc, pendant que le patient attend de consulter un médecin aux urgences. En pratique, il est conseillé d'effectuer cette injection dès le deuxième vomissement ou la deuxième diarrhée en moins de 4 heures.

3. ETP exemple du programme de l'hôpital Cochin

Ce programme, nommé « Journée insuffisance surrénale », est dirigé par des médecins du service des maladies endocriniennes et métaboliques. Il est destiné aux patients insuffisants surréniaux et à leur entourage. Chaque journée accueille 3 à 5 patients pouvant chacun amener un proche s'il le désire.

Il se déroule en deux parties. La matinée est consacrée aux examens cliniques, à des explorations complémentaires et au diagnostic éducatif du patient. L'après-midi est divisé en plusieurs ateliers.

a) Diagnostic éducatif du patient

Il se construit autour d'un entretien individuel du patient avec une infirmière, un médecin et un psychologue. Trois questionnaires sont remis afin d'évaluer ses connaissances sur l'insuffisance surrénale, sa qualité de vie et de dépister des troubles psychologiques.

Ce diagnostic éducatif permet à l'équipe pluridisciplinaire d'identifier les besoins et les attentes du patient en apprenant à le connaître, d'appréhender les différents aspects de sa vie et de sa personnalité ainsi que sa manière de réagir.

Au cours de cette analyse personnelle du patient, plusieurs difficultés peuvent apparaître. Tout d'abord une « corticophobie » c'est-à-dire la crainte excessive de l'usage des glucocorticoïdes : par amalgame avec la prednisone et la prednisolone, certains patients ne veulent pas augmenter les doses d'hydrocortisone par peur de grossir, de développer un diabète ou de l'hypertension artérielle. En parallèle, de nombreuses fausses idées circulent comme le fait que l'hydrocortisone serait mauvaise pour l'estomac et pour les infections ou qu'il est interdit de prendre de l'hydrocortisone le soir.

Certains ont une crainte de mal faire, un manque de confiance en leurs connaissances et leur capacité de décision.

D'autres patients négligent l'importance de la répartition de la dose d'hydrocortisone en deux à trois prises quotidiennes car ils trouvent plus commode de prendre la totalité en une seule prise.

Pendant cette première étape, l'équipe évalue les capacités du patient pour la préparation de la seringue d'hydrocortisone et son injection IM ou SC.

b) Séance d'acquisition de compétences pour la gestion quotidienne du traitement de substitution

Cet atelier animé par un médecin, s'effectue en groupe pendant environ 1h30.

Les objectifs sont :

- Expliquer la maladie et ses principales causes
- Informer sur le traitement et les effets secondaires
- Différencier hydrocortisone / prednisone-prednisolone
- Citer les conséquences d'un arrêt de traitement
- Présenter les outils de sécurité : carte de soins et d'urgence, kit d'hydrocortisone injectable, recommandations d'urgence
- Savoir reconnaître une crise d'insuffisance surrénale aigüe.



Figure 30 : Kit d'injection d'hydrocortisone [33]

c) Séance d'acquisition de compétences pour adapter les doses d'hydrocortisone aux facteurs intercurrents

Cette séance dure environ 1h30 et se déroule avec un médecin.

Les objectifs sont :

- Connaître les événements intercurrents entraînant une ISA
- Savoir adapter les doses d'hydrocortisone par voie orale
- Identifier les situations nécessitant une injection d'hydrocortisone
- Reconnaître les symptômes d'ISA.

Le médecin utilise un jeu de cartes fait d'illustrations des situations à risque de déclencher une décompensation ou non.



Figure 31 : Jeu de cartes de situations [33]

Les patients doivent classer les cartes en trois groupes :

- Situations pouvant entraîner une ISA
- Situations ne déclenchant pas d'ISA
- Situations pour lesquelles vous ne savez pas répondre.

Puis le médecin place le groupe face à différentes situations à risque (réveil avec fièvre et courbatures, gastroentérite...) pour lesquelles les patients doivent établir une frise chronologique de prise du médicament sur 36 heures.

d) Séance d'acquisition de compétences pour l'autoinjection d'hydrocortisone [32][33]

Une infirmière anime l'atelier pendant environ 30 minutes.

Les objectifs de cette séance sont :

- Apprendre à préparer l'hydrocortisone injectable
- Apprendre à faire une injection intramusculaire dans la cuisse
- S'entraîner à injecter du sérum physiologique dans la cuisse ou dans un objet en mousse posé sur la cuisse.

A la fin de la séance, l'infirmière remet aux patients un document comportant les différentes étapes pour l'injection d'hydrocortisone. annexe 9

e) Entretien final

Le programme se termine par un entretien individuel avec l'équipe d'ETP afin de réévaluer les objectifs personnalisés du patient. Le médecin lui remet une ordonnance, une carte d'insuffisant surrénale et des fiches explicatives sur la pathologie. L'équipe établit un dossier éducatif qui contient toutes les informations cliniques et biologiques ainsi que les résultats du patient dans les ateliers. Le médecin rédige un compte-rendu détaillé de la journée d'éducation thérapeutique qu'il envoie au patient et à son médecin.

4. Rôle du pharmacien officinal

Le pharmacien, lors de la délivrance d'une ordonnance pour un patient insuffisant surrénale, ne se contente pas de donner les médicaments, il joue un rôle important dans l'adhésion du patient à son traitement et donc à son observance.

A la première délivrance, il doit veiller à ce que le patient connaisse la répartition de prise d'hydrocortisone au cours de la journée ainsi que les situations nécessitant une augmentation des doses. Le pharmacien insiste sur le fait que le patient ne doit jamais interrompre son traitement.

Il rappelle l'urgence d'une insuffisance surrénale aiguë, ses premiers signes et la conduite à tenir (autoinjection de 10mg d'hydrocortisone en IM dans la cuisse puis consulter un médecin aux urgences). Il précise aussi les situations particulières nécessitant une augmentation des doses d'hydrocortisone (stress, infection, gastro-entérite, fièvre...).

Le pharmacien apporte quelques conseils diététiques tels que la nécessité de maintenir un apport calorique, protidique et en sel suffisant. Le patient peut poursuivre une activité physique modérée mais en cas d'effort physique intense il devra adapter la dose d'hydrocortisone.

Il attire l'attention du malade sur les dangers de l'automédication car même si l'hydrocortisone ne présente aucune contre-indication absolue, il existe de nombreuses associations déconseillées.

L'hydrocortisone est une substance hypokaliémiante, il est donc déconseillé de l'associer à d'autres médicaments hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, laxatifs stimulants, amphotéricine B en IV, tétracosactide).

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont également déconseillés en association avec l'hydrocortisone car ils diminuent son efficacité :

- Certains antiépileptiques TEGRETOL® TRILEPTAL® GARDENAL® ALEPSAL® DIHYDAN® ...
- Certains antituberculeux RIFADINE® RIFINAH® RIFATER®
- Des antirétroviraux VIRAMUNE® SUSTIVA®
- Le Millepertuis
- La Griséofulvine GRISEFULINE® ...

D. Education thérapeutique et hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est une pathologie endocrinienne bien connue pour laquelle les professionnels de santé ont des schémas de diagnostic, de traitement et de suivi clairs et précis. Elle touche environ 3% de la population, le pharmacien est donc confronté quotidiennement à la délivrance de traitements de substitution thyroïdienne. Mais à ce jour les ARS n'ont autorisé aucun programme d'éducation thérapeutique pour le patient hypothyroïdien.

Le pharmacien, en tant qu'interlocuteur privilégié du patient et spécialiste du médicament, joue un rôle de conseil sur les modalités de prise de traitement, le dépistage des interactions médicamenteuses et des mésusages.

Il a pour missions de rassurer le patient hypothyroïdien sur ses inquiétudes et ses incompréhensions envers sa pathologie et son traitement en lui donnant toutes les informations nécessaires à une bonne observance.

1. Conseils de modalités de prise du traitement

L'hormone thyroïdienne de synthèse la plus utilisée est la lévothyroxine. Lors de la première dispensation, le pharmacien prend le temps nécessaire d'expliquer de manière détaillée le traitement (buts, horaires de prise, mesures hygiéno-diététiques associées, effets secondaires...).

Il est recommandé de prendre la lévothyroxine une fois par jour de préférence le matin à jeun (30 minutes avant le petit déjeuner) pour réduire l'impact des effets indésirables et optimiser son absorption digestive. Depuis quelques années des études ont été menées et ont prouvé qu'une prise de lévothyroxine le soir au coucher est également possible sans altération de la qualité de vie des patients ni réapparition des symptômes d'hypothyroïdie.

En pratique, le moment de prise n'est pas important, dans la mesure où le patient prend tous les jours son traitement à heure fixe et dans les mêmes conditions.

Dans certains cas, le patient ne comprend pas les critères nécessaires pour juger l'efficacité du traitement. En effet sa TSH est normale mais il ressent toujours les symptômes d'hypothyroïdie. Les explications du pharmacien sur la démarche thérapeutique et les critères d'efficacité sont indispensables pour que le patient ne juge pas que son traitement serait inefficace et qu'il continue à avoir une bonne observance.

Lorsque le patient oublie de manière ponctuelle son traitement, il n'y a pas de conséquences, il le reprend dès le lendemain sans doubler la dose. Mais des oublis répétés entraînent des perturbations du bilan hormonal.

2. Interactions médicamenteuses

Aucune association n'est contre-indiquée mais il existe de nombreuses interactions pouvant déstabiliser la fonction thyroïdienne. Le pharmacien se doit d'avertir l'hypothyroïdien de ces risques afin qu'il veille à les éviter autant que possible ou au moins à accroître sa surveillance si l'association est nécessaire.

a) Alimentation

La prise de lévothyroxine doit s'effectuer à jeun pour éviter les interactions avec certains aliments et améliorer son absorption digestive.

Quelques aliments diminuent l'absorption digestive de la lévothyroxine comme les noix, les fibres, la farine de soja, certains produits contenant beaucoup de calcium... Il est alors nécessaire d'augmenter la posologie du traitement.

b) Médicaments diminuant l'efficacité des hormones thyroïdiennes de synthèse

- Médicaments inducteurs enzymatiques

Ces substances augmentent la métabolisation de la lévothyroxine, ce qui diminue sa concentration plasmatique. Si les inducteurs enzymatiques sont indiqués pour une courte durée, il est conseillé au malade de renforcer la surveillance clinique. En revanche, si la durée de traitement est plus longue alors la surveillance biologique et clinique sera renforcée.

Exemples de médicaments inducteurs enzymatiques :

- Rifadine[®], Rimactan[®]
- Dihydan[®], Dilantin[®], Prodilantin[®]
- Tégrétol[®], Alepsal[®], Gardenal[®]
- Grisefuline[®]
- Nivaquine[®], Malarone[®]...

- Médicaments formant un complexe avec la lévothyroxine

Ils forment un complexe avec la lévothyroxine, diminuant alors son absorption digestive et donc son efficacité. Ceci a pour conséquence d'aggraver les signes cliniques et biologiques de l'hypothyroïdie. Ces médicaments doivent être pris au moins 2 heures après les hormones thyroïdiennes de synthèse.

Exemples :

- Antiacides : Maalox[®], Xolaam[®], Rennie[®], Rocgel[®], Moxydar[®]...
- Antiulcéreux : Ulcar[®]
- Sels de Calcium : Cacit[®], Calcidose[®], Fixical[®], Orocal[®], Idéos[®]...
- Sels de Fer : Tardyferon[®], Fumafer[®], Timoférol[®], Ascofer[®]...
- Résine échangeuse d'ions : Questran[®], Kayexalate[®]...

c) Médicaments augmentant l'efficacité des hormones thyroïdiennes

Ils diminuent la fixation des hormones thyroïdiennes aux protéines plasmatiques ce qui augmente la concentration d'hormones thyroïdiennes libres. L'augmentation de la fraction libre entraîne un accroissement des effets des hormones thyroïdiennes. Il sera nécessaire de réaliser un dosage de la T4 libre et si besoin une adaptation de la posologie des hormones thyroïdiennes de synthèse.

Exemples :

- Diurétiques : Lasilix[®]
- AINS : Nifluril[®], Aspégic[®], Kardégic[®]...
- Héparines : Calciparine[®], Lovenox[®], Fraxiparine[®]...

d) Effets des hormones thyroïdiennes sur certains médicaments

- Anticoagulants par voie orale : Sintrom[®], Coumadine[®], Previscan[®]...

La lévothyroxine augmente le catabolisme des facteurs de coagulations vitamine K dépendants ce qui accroît l'activité des anticoagulants par voie orale. Ceci potentialise le risque hémorragique.

Il faut renforcer la surveillance de l'INR et adapter en fonction la posologie des anticoagulants.

- Antidépresseurs imipraminiques et ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) : Laroxyl[®], Anafranil[®], Seropram[®], Seroplex[®], Prozac[®], Deroxat[®], Zoloft[®]...

Les hormones thyroïdiennes augmentent la sensibilité des récepteurs adrénergiques ce qui potentialise les effets des deux médicaments. En effet, les effets secondaires sont accrus en particulier le risque d'arythmie cardiaque et l'excitabilité du système nerveux central. Le patient doit alors consulter régulièrement son médecin pour une surveillance cardiaque et neurologique.

- Antidiabétiques oraux : Glucophage[®], Novonorm[®], Diamicron[®], Amarel[®], Glucor[®], Daonil[®]...

La lévothyroxine, par son action métabolique et son action sur les catécholamines, est une hormone potentiellement hyperglycémiante. Il faut donc renforcer la surveillance glycémique et adapter si besoin la posologie des antidiabétiques oraux.

Conclusion

Les polyendocrinopathies auto-immunes de type II associent une maladie d'Addison, une dysthyroïdie et parfois un diabète de type I.

La maladie d'Addison est une insuffisance surrénalienne primitive caractérisée par la production d'auto-AC anti-21OHase. Ces anticorps réduisent la production de cortisol et d'aldostérone, l'organisme fonctionne alors au ralenti. Le patient ressent une asthénie généralisée, une hypotension, des troubles digestifs et présente une mélanodermie caractéristique. Le traitement consiste en une supplémentation en glucocorticoïdes par Hydrocortisone® et en minéralocorticoïdes par Flucortac®. De nos jours, de nouvelles thérapeutiques émergent, thérapeutiques reproduisant d'une façon plus exacte la sécrétion de cortisol ce qui améliore la qualité de vie et donc l'observance du patient.

La principale complication est l'insuffisance surrénale aiguë, potentiellement mortelle. Pour éviter cela, les autorités de santé ont mis en place depuis plusieurs années des ateliers d'éducation thérapeutique du patient. Ces ateliers ont pour objectifs d'augmenter les compétences d'autosoins et d'adaptation du patient.

La thyroïdite d'Hashimoto est une insuffisance en hormones thyroïdiennes symptomatique de la production d'auto- AC anti-TPO et AC anti-TG. Le traitement par des hormones thyroïdiennes de synthèse tente de reproduire l'euthyroïdie physiologique. Une fois l'euthyroïdie obtenue, un suivi biologique (taux de TSH) et un suivi clinique réguliers sont effectués afin si besoin d'adapter la posologie.

La grossesse est un état physiologique particulier, c'est une période d'échanges intenses avec le fœtus via le placenta, une période d'augmentation des besoins maternels afin de répondre aux besoins du fœtus pour lui assurer une bonne organogénèse et une bonne croissance.

Le développement cérébral du fœtus nécessite une augmentation de la production maternelle en hormones thyroïdiennes. Celle-ci étant défaillante chez les femmes atteintes d'une thyroïdite d'Hashimoto, la posologie en hormones thyroïdiennes de synthèse est augmentée pendant la grossesse.

Le traitement des PEA de type II est maintenu voire souvent revu à la hausse pendant la grossesse sans risque tératogène pour le fœtus. Une surveillance clinique et biologique régulière de la grossesse est mise en place par une équipe médicale composée de l'endocrinologue, de l'obstétricien et/ou du médecin traitant.

Le pharmacien d'officine joue un rôle primordial dans la compréhension de sa pathologie et du traitement par le patient et par conséquent dans l'observance du traitement. De par sa proximité, sa disponibilité, son écoute et sa formation scientifique, il apparaît comme l'interlocuteur privilégié des patients dans leur éducation thérapeutique.

L'éducation thérapeutique du patient est un concept clairement défini par l'OMS à la fin des années 1990. Les modalités de mise en place de ce programme sont encadrées précisément par des règles fixées par les autorités de santé.

En France, plusieurs programmes d'ETP ont reçu l'autorisation des ARS en particulier à l'hôpital Cochin à Paris. Suite au diagnostic éducatif, les patients participent à plusieurs ateliers au cours de la journée, ateliers qui leur permettent d'acquérir les compétences nécessaires à la gestion de leur traitement au quotidien ou en cas de situations intercurrentes.

L'hypothyroïdie ne fait pas encore partie des programmes validés d'ETP mais nul doute compte tenu de sa fréquence qu'elle le sera d'ici quelques années.

Le pharmacien accueillant le patient atteint de PEA de type II dans son officine, a pour missions de veiller à ce qu'il ait toutes les informations nécessaires sur sa pathologie, son traitement et sa gestion au quotidien afin qu'il adhère à son traitement et ainsi améliorer sa compliance.

La PEA de type II est une maladie rare mais complexe par ses multiples atteintes des glandes endocrines. Le pharmacien pourra donc proposer au patient un entretien pharmaceutique dans un endroit clos et confidentiel afin de faire le point sur les connaissances du patient.

Annexes :

Annexe 1

BIOLOGIE MÉDICALE 

Dunkerque, le 22/08/11

Mlle T L

Mlle T L
30/12/82
Prélèvement effectué au laboratoire L V
Dossier N° du 20/08/11 ADK 5946
APREVA4

HEMATOLOGIE

	Normales	Antérieures
HEMOGRAMME <i>(Advis 2120 et microscopie L1)</i>		
HEMOGLOBINE	14,2 g/dl	11,5 à 16,5
Hématies	4,710 M/mm ³	4,000 à 5,000
Hématocrite	41,1 %	37,0 à 47,0
V.G.M.	87 u3	80 à 95
T.C.M.H.	30,1 pg	27,0 à 33,0
C.C.M.H.	34,5 %	32,0 à 36,0
LEUCOCYTES		
Polynucléaires Neutrophiles	4.980 /mm ³	4.000 à 10.000
Eosinophiles	31,0% 1544 /mm ³	2000 à 7500
Basophiles	3,0% 149 /mm ³	inf. à 800
Lymphocytes	2,0% 100 /mm ³	inf. à 150
Monocytes	49,0% 2440 /mm ³	inf. à 4000
	15,0% 747 /mm ³	inf. à 1000
FROTTIS SANGUIN		
Morphologie	normale	
PLAQUETTES	258.000 /mm ³	150.000 à 400.000
VITESSE DE SEDIMENTATION		
1ère heure	7 mm	inf. à 10
2ème heure	20 mm	inf. à 20

ATTENTION, résultats recto-verso

1?./...

Biocert

Dunkerque, le 22/08/11

Mlle T L

Mlle T L

30/12/82

Prélèvement effectué au laboratoire
Dossier N° du 20/08/11

L

V

ADK 5946
APREVA4

PROTEINE C-REACTIVE u.s.....
(turbidimétrie Siemens T87392 L1)
(seuil de sensibilité 0.5 mg/l)

2,9 mg/l

inf. à 5.0

HORMONOLOGIE

CORTISOL à 8h00
(Chimiluminescence ADVIA Centaur Siemens CE)

1,5 ug/dl

soit:

41,38 nmol/l

VALEURS PHYSIOLOGIQUES

Matin (7 à 9h) : 4 à 22 ug/dl
Après-midi (15 à 17h) : 3 à 17

119 à 618 nmol/l
85 à 460

T.S.H. de 3ème génération. . .
(Chimiluminescence, ADVIA Centaur Siemens CE)

7,617 mUI/l

0,400 à 4,400

- hypothyroïdie : > 4,400
- hyperthyroïdie : < 0,400
- freinage thyroïdote : < 0,100

- EXAMENS TRANSMIS -

A.C.T.H.



CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE

130, avenue Louis Herbeaux - B.P. 6.367 - 59385 DUNKERQUE CEDEX 1

LABORATOIRE DE BIOLOGIE

Tél. 03 28 28 59 57 (ligne directe)
Fax 03 28 28 56 81

Page 00

Presc: **CARDIO/DIABETO 2 OUEST**
Dest : **CARDIO/DIABETO 2 OUEST**

NOM : **T**
Prénom : **L**
Née :
DDN : **30/12/1982 F**
No Pat:

265

Date d'enregistrement: **29/08/11**
Heure: **08h27m**

HORMONOLOGIE et EPREUVES

T S H Ultrasensible

(3ème Génération)

Technique: CHIMILUMINESCENCE (Changement de technique le 18/12/2009)

VALEURS DE REFERENCE de 0,30 à 4,30 μ UI/ml

8,99

μ UI/ml

T 4 Libre

Technique: CHIMILUMINESCENCE (Changement de technique le 18/12/2009)

VALEURS DE REFERENCE de 9 à 16 pg/ml

8,7

pg/ml

Dosage des Anticorps ANTI-THYROIDIENS :

Technique: CHIMILUMINESCENCE - Changement de technique le 18/01/2009

-Anti thyroperoxydase

VALEURS USUELLES inf à 35 UI/ml

99

UI/ml

+

-Anti thyroglobuline

VALEURS USUELLES inf à 40 UI/ml

64

UI/ml

+

PROLACTINE

Technique: CHIMILUMINESCENCE - Immulite 2000 Siemens

VALEURS USUELLES LE MATIN, A JEUN, HORS STRESS

-HOMMES, FEMMES MENOPAUSEES, ENFANTS PREPUBERES de 2 à 17 ng/ml

-FEMMES EN PERIODE D'ACTIVITE GENITALE de 2 à 25 ng/ml

26,8

ng/ml

✓

*** Edition partielle ***

Mlle T L

BIOCHIMIE

		Normales	Antérieurs
UREMIE	0,57 g/l	inf. à 0,40	
(uréase/glutamase Siemens E97020 L1)	9,46 mmol/l	inf. à 6,64	
CREATININEMIE	10,6 mg/l	inf. à 12,0	
(jaffé cinétique Siemens E94730 L1) soit	93,8 umol/l	inf. à 106,2	

Poids du patient retenu 54 kg
Age du patient retenu 28 ans
CLAIRANCE CALCULEE DE CREATININE 67,7 ml/mn

GLYCEMIE à jeun. 0,89 g/l 0,60 à 1,10
(glucose oxydase Siemens E94800 L1) 4,94 mmol/l 3.33 à 6.11

EXPLORATION LIPIDIQUE

Aspect du sérum	Limpide		
TRIGLYCERIDES	0,70 g/l	inf. à 2,00	
(glycérol kinase Siemens E94700 L1)	0,80 mmol/l	inf. à 2,28	
CHOLESTEROL TOTAL	1,50 g/l	inf. à 2,00	
(stadtman liedtke Siemens E94790 L1)	3,87 mmol/l	inf. à 5,16	
CHOLESTEROL H.D.L.	0,61 g/l	sup. à 0,40	
(HDL direct rx1 Siemens T84402 L1)	1,57 mmol/l	sup. à 1,03	
CHOLESTEROL L.D.L.	0,75 g/l		
(formule de friedewald Siemens L1)	1,93 mmol/l		

COMMENTAIRE :

Pour évaluer le risque cardio-vasculaire, il faut tenir compte des autres facteurs de risque (HTA, tabac, diabète, sédentarité, surcharge pondérale, antécédents familiaux de maladie coronaire précoce...)

L'objectif thérapeutique à atteindre est fonction du nombre de facteurs de risque et des antécédents cardio-vasculaires :

- en l'absence de facteur de risque : cible LDL < 2,20 g/l
 - en présence d'1 facteur de risque : cible LDL < 1,90 g/l
 - en présence de 2 facteurs de risque : cible LDL < 1,60 g/l
 - en présence de plus de 2 facteurs de risque : cible LDL < 1,30 g/l
 - en présence d'antécédents cardio-vasculaires : cible LDL < 1,00 g/l
- (site internet : www.afssaps.sante.fr)

IONOGRAMME

SODIUM	132 mEq/l	135 à 143
(Electrode spécifique Siemens L1)		
POTASSIUM	4,15 mEq/l	3,50 à 5,00
(Electrode spécifique Siemens L1)		
FER SERIQUE	96 ug/dl	55 à 140
(féréne S rx1 Siemens K45581 L1)	17,2 umol/l	9,8 à 25,4

ATTENTION, résultats recto-verso

2.../...

Pour toute information concernant la maladie, consulter :
(For further information on this disease)

- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique « insuffisance surrénale »
Rubrique « orphanet-urgences »
- > le site de l'association de patients « Surrénales » : www.surrenales.com
- > Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares Croissance (CRMERC)
<http://crmerc.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale :
<http://surrenales.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares du Développement Sexuel :
<http://ads.aphp.fr>
- > Centre de Référence des Maladies Rares d'origine Hypophysaire :
<http://www.ap-hm.fr/defhy>



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé

Carte de soins et d'urgence

Emergency Healthcare Card

Insuffisance surrénale

(Adrenal insufficiency)

Groupe de maladies génétiques ou acquises responsables d'une insuffisance de production des hormones surrénaliennes (cortisol et /ou aldostérone)



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Ministère de la Santé
de la Jeunesse
et des Sports
Direction Générale de la Santé
www.sante.gouv.fr

**Maladies Rares
Info Services**
0 810 63 19 20
N° Azur, prix appel local



association
surrénales
www.surrenales.com

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.
(If this card is lost, please return it to the cardholder).
Il est recommandé de conserver cette carte sur vous, elle est très utile, voire indispensable en cas d'urgence.
Ce document a été établi par le Ministère de la Santé, de la Jeunesse et des Sports en concertation avec des professionnels des centres de références des « pathologies rares de la surrénale », des « déficits hypophysaires », des « pathologies endocriniennes rares de la croissance » et l'Association Surrénales.

Déc.2012

Nom de la maladie* :
Name of the disease*:

Déficit en glucocorticoïdes* Glucocorticoid insufficiency*
 Déficit en minéralocorticoïdes* Mineralocorticoid insufficiency*

(*A compléter par le médecin qui remplit la carte)

 **• Risque d'insuffisance surrénale aiguë à prévenir et à traiter devant toute situation d'urgence ou à l'apparition de signes d'alerte :** asthénie inhabituelle, troubles digestifs et douleurs abdominales.

Cette carte est remplie et mise à jour par le médecin, en présence et avec l'accord du malade qui en est le propriétaire.
Ce document est confidentiel et soumis au secret médical.
Nul ne peut en exiger la communication sans autorisation du titulaire ou de son représentant légal. Il est recommandé de conserver cette carte sur vous avec la carte de groupe sanguin, elle est très utile **voire indispensable en cas d'urgence.**

Titulaire de la carte

(Cardholder)

Nom :
Prénoms :
Né(e) le :
Adresse :
Téléphone : Date :

Signature du titulaire ou
de son représentant légal

Photo d'identité



Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

Cochez la case correspondante en cas de réponse positive (Please tick the boxes as appropriate)

1 - Sur la maladie :

- **Type d'insuffisance surrénale :**
 - Primaire due à une pathologie surrénalienne, précisez :
 - Secondaire due à une pathologie hypophysaire, précisez :
 - Secondaire due à un traitement par corticoïdes, précisez :
- **Date du diagnostic :** ... / ... / ...

2 - Sur le traitement substitutif quotidien :

- **Traitement substitutif habituel :**
(utiliser les cases pour actualiser les informations sur le traitement en cours)

Date (jour/mois/année)	Glucocorticoïdes Nom du produit : Modalités de prescription (dosage et nombre de prises par 24H)	Minéralocorticoïdes Nom du produit : Modalités de prescription (dosage et nombre de prises par 24H)
... / ... / ...		
... / ... / ...		
... / ... / ...		

 **En cas d'urgence contacter le(s) personne(s) de l'entourage (People to contact in case)**

1. Nom :
Prénom : Téléphone :

Adresse :

2. Nom :
Prénom : Téléphone :

Adresse :

3. Nom :
Prénom : Téléphone :

Adresse :

Informations médicales personnelles

(Personalized medical information)

• Autres traitements au long cours :

.....
.....
.....

3 - Antécédents, pathologies associées et mentions utiles en cas d'urgence :

.....
.....
.....

Nom, fonctions, cachet, date et signature du médecin remplissant la carte :
(Name, affiliation, stamp, date and signature of the physician who filled in this card)

.....
.....
.....

En cas d'urgence contacter les médecins responsables de la prise en charge du malade

(Physicians in charge of treatment of the cardholder)



Médecin du centre spécialisé de traitement de la maladie :

Nom :

Nom du service :

Adresse :

Permanence téléphonique :

Service d'urgence de proximité :

Nom du service :

Adresse :

Téléphone :

Médecin endocrinologue assurant le suivi :

Nom du médecin :

Adresse :

Téléphone :

Médecin traitant :

Nom :

Adresse :

Téléphone :

Autre professionnel de santé :

Nom :

Fonction :

Adresse :

Téléphone :

Recommandations en cas d'urgence



L'insuffisance surrénale aiguë est la principale complication de la maladie. Elle peut survenir lors d'une intervention chirurgicale, d'un accouchement, d'une infection, de soins dentaires, d'un stress, d'une émotion, mais aussi spontanément.

1 - Ne jamais interrompre le traitement substitutif quotidien et veillez à faire observer un régime normalement salé en toute circonstance.

2 - Evoquer le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë dès les premiers signes d'alerte, asthénie inhabituelle, perte d'appétit, nausées, vomissements, douleurs abdominales, sueurs, céphalées, premiers signes de déshydratation, perte de poids, hypotension.

■ Doubler ou tripler les doses d'hydrocortisone et assurez-vous de l'amélioration clinique rapide.

■ En cas de survenue de signes de gravité ou en l'absence d'amélioration rapide, hospitaliser immédiatement le malade et prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge habituelle.

■ Rechercher un facteur favorisant (infection intercurrente, traumatisme...) et traiter, si besoin.

■ Attendre l'amélioration clinique et l'efficacité du traitement du facteur

➔ Pour tout problème de prise en charge, contacter le médecin suivant au :

déclenchant pour reprendre progressivement le traitement substitutif à la dose habituelle.

3 - En cas de signes de gravité : vomissements répétés, déshydratation, troubles de l'hémodynamique ou de la conscience :

■ hospitaliser le malade (appel du 15 ou du 112),

■ débuter un traitement d'hémisuccinate d'hydrocortisone (1 ampoule de 100 mg = 2 ml), par voie parentérale, si possible avant le transfert à la dose de : **chez l'enfant** : 2 mg/kg/6 à 8 h en IM ou /4 à 6 h en IV, **chez l'adulte** : 100 mg en IM puis 50 mg/6 h en IM ou 50 mg/4 h en IV.

■ en cas de déficit minéralocorticoïde associé, administrer l'Acétate de Désoxycorticostérone, (ampoule de 10 mg = 1 ml), 1 dose par voie IM par 24 h (1 mg < 1 an ; 2 mg de 1 à 5 ans ; 3 mg de 6 à 10 ans ; 4 mg > 10 ans ; 5 à 10 mg chez l'adulte),

■ maintenir l'hémodynamique stable, corriger l'hypoglycémie et compenser les pertes hydro-électrolytiques par voie intraveineuse (surveillance de la glycémie, du ionogramme sanguin et de l'ECG, en raison du risque d'hyperkaliémie), traiter le facteur déclenchant.

■ prendre contact avec le médecin assurant la prise en charge habituelle du malade.

4 - Adapter le traitement afin de prévenir le risque de décompensation lors de certaines situations à risque.

■ En cas de fièvre ou de tout incident, doubler les doses d'hydrocortisone.

■ En cas de vomissements répétés ou de diarrhées :

> Appliquer le traitement substitutif prévu au point 3.

> Surveiller l'état d'hydratation et la glycémie et compenser les pertes glucidiques et hydro-électrolytiques, s'il y a lieu.

■ En cas d'anesthésie générale, d'intervention chirurgicale, de situation de réanimation, d'accouchement, ou d'accident grave, appliquer préventivement les mesures préconisées pour le traitement des décompensations :

> La veille d'une intervention programmée, doubler les doses d'hydrocortisone, par voie orale s'il s'agit d'un enfant.

> Le jour de l'intervention ou en situation d'urgence, appliquer le protocole prévu au point 3.

> Les jours suivants, avant la reprise du transit intestinal et/ou de l'alimentation, continuer le traitement substitutif par voie parentérale :

— Hémisuccinate d'hydrocortisone : chez l'enfant : 2 mg/kg/4 à 6 h si IV, /6 à 8 h si IM ; chez l'adulte : 25 mg/4 h si IV ou

/6 h si IM,

— si déficit minéralocorticoïde, continuer l'Acétate de Désoxycorticostérone à la même dose que la veille (à adapter en fonction du ionogramme sanguin et de la pression artérielle).

> Après la reprise du transit intestinal et/ou de l'alimentation, reprendre le traitement par voie orale par :

— Hydrocortisone : dose double ou triple de la posologie habituelle, répartie en 2 à 3 prises, puis diminution progressive de la posologie avec retour au traitement habituel en 2 à 6 jours.

En cas d'insuffisance minéralocorticoïde :

— Fludrocortisone à la dose habituelle.

— Assurez un apport hydro-électrolytique et glucidique adapté.

■ En cas d'anesthésie légère ou d'examen, nécessitant d'être à jeun (à organiser de préférence le matin) : Hémisuccinate d'hydrocortisone ; **chez l'enfant** : 2 mg/kg/4 à 6 h en IV ou /6 à 8 h en IM ; **chez l'adulte** 100 mg/4 h en IV ou /6 h en IM, à renouveler si le jeûne se poursuit, puis reprendre les doses habituelles d'hydrocortisone per os.

■ En cas d'anesthésie légère ne nécessitant pas d'être à jeun ou d'anesthésie locale, doubler les doses, la veille, le jour et le lendemain de l'anesthésie, la voie injectable ne devant être utilisée qu'en cas de troubles digestifs.



■ For recommendations in case of emergency :

Go on the website Orphanet (free access website providing informations about rare diseases and orphan drugs) : www.orphanet.net

Pour toute information concernant la maladie, consulter :

- (For further information on this disease)
- > le site « Orphanet » : www.orpha.net
Rubrique « insuffisance surrénale »
 - > le site de l'association de patients « Surrénales » :
www.surrenales.com
 - > Centre de Référence Maladies Endocriniennes Rares Croissance (CRMERC)
<http://crmerc.aphp.fr>
 - > Centre de Référence des Maladies Rares de la Surrénale :
<http://surrenales.aphp.fr>
 - > Centre de Référence des Maladies Rares du Développement Sexuel :
<http://ads.aphp.fr>
 - > Centre de Référence des Maladies Rares d'origine Hypophysaire :
<http://www.ap-hm.fr/defhy>

Dessin: www.agelab.fr

Liberté • Égalité • Fraternité
 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
 Ministère de la Santé
 de la Jeunesse
 et des Sports
 Direction Générale de la Santé
www.sante.gouv.fr

association
 surrénales
www.surrenales.com

**Maladies Rares
 Info Services**
0 810 63 19 20
 N° Azur, prix appel local

En cas de perte de la carte, prière de retourner ce document à son titulaire.

Déc. 2012

Informations et conseils

Insuffisance surrénale



Lisez attentivement ce document et conservez-le soigneusement avec la carte de soins. Il contient des informations sur la maladie, ses complications et leur prévention.

Définition

■ **L'insuffisance surrénale est due à une insuffisance de fonctionnement de la partie externe des glandes surrénales** (= le cortex surrénalien).

Ces glandes, situées au-dessus des reins, sont responsables de la fabrication de substances chimiques, **les hormones** qui sont sécrétées dans le sang et interviennent dans le fonctionnement de nombreux organes du corps (rein, foie, appareil cardio-vasculaire, système nerveux, organes génitaux...).

On distingue **3 variétés** d'hormones fabriquées par le cortex surrénalien :

- les hormones **glucocorticoïdes** (= cortisol) qui permettent une meilleure adaptation du corps aux stress de causes variées (infectieux, traumatique, psychologique...),
- les hormones **minéralocorticoïdes** (= aldostérone) qui contrôlent la rétention d'eau, de sel et la pression artérielle,
- les hormones **sexuelles** (= androgènes), mais les principales hormones sexuelles sont fabriquées par les testicules ou les ovaires.

La production de cortisol est « commandée » par **une hormone, l'ACTH**, fabriquée par une glande, l'hypophyse (située à la base du cerveau). L'hypophyse est, elle-même, contrôlée par l'hypothalamus qui se situe dans le cerveau.

■ L'insuffisance surrénale peut être liée à **2 types de mécanismes** :

- **Les glandes surrénales peuvent être directement en cause** : il s'agit d'une insuffisance dite « périphérique » ou « primaire » (maladie d'Addison). Dans ce cas, la « commande » essaie de « réveiller » les glandes et l'on observe un taux élevé d'ACTH dans le sang, responsable d'une pigmentation cutanée accrue (= mélanodermie). Les trois catégories d'hormones surrénaliennes peuvent être concernées, de façon différente, selon le type de maladie.
- **Le système de commande central des surrénales peut être défectueux**, les glandes ne reçoivent plus « l'ordre » de fonctionner : il s'agit d'un déficit dit « central » ou « secondaire » (= insuffisance corticotrope) et le taux d'ACTH dans le sang est insuffisant. Dans ce cas, seules les fabrications du cortisol et des androgènes sont altérées. D'autres hormones non surrénaliennes, fabriquées sous le contrôle de l'hypophyse et de l'hypothalamus, peuvent être déficitaires (exemple : hormone de croissance).

Il existe plus de **20 maladies différentes** avec des particularités selon la cause, l'hormone déficitaire, l'âge de survenue.

■ En France, depuis 1995, est réalisé le **dépistage systématique à la naissance** d'une forme particulière d'insuffisance surrénale, l'**hyperplasie congénitale des surrénales**. L'examen est une simple prise de sang effectuée au talon du nouveau-né. Il permet de repérer un enfant atteint et de mettre en place rapidement, après confirmation du diagnostic, une prise en charge adaptée évitant les complications.

Cause

Ces maladies peuvent être :

- **soit d'origine génétique** :
 - > **Présentes dès la naissance, ces maladies sont dues à une altération d'un gène** (= mutation du gène) commandant la fabrication d'une protéine. En raison de cette protéine défectueuse, le fonctionnement des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, peut être altéré.
 - > **Beaucoup de gènes ont été identifiés**. Une même maladie peut aussi être causée par des gènes différents. Un même gène peut être responsable de maladies différentes.
- ➔ **Pour évaluer le risque éventuel de transmission intrafamiliale, demandez conseil à votre médecin (conseil génétique).**
- **soit d'origine acquise** :
 - > **Ces maladies apparaissent au cours de la vie et sont causées par des mécanismes divers altérant le fonctionnement des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus** (exemples : infection, traumatisme, ablation des surrénales...).
 - > **Les deux causes principales d'insuffisance surrénale chez l'adulte** (= maladie d'Addison), dues à une altération directe de la surrénale (mécanisme périphérique) sont :
 - un **fonctionnement défectueux du système immunitaire**,
 - une **tuberculose** de la glande surrénale.
 - > **La prise prolongée de corticoïdes** (en comprimés mais aussi en infiltrations, crèmes, sprays...) est la principale cause d'insuffisance surrénale acquise par « déficit de la commande » (mécanisme central).

Définition

■ **L'insuffisance surrénale est due à une insuffisance de fonctionnement de la partie externe des glandes surrénales** (= le cortex surrénalien).

Ces glandes, situées au-dessus des reins, sont responsables de la fabrication de substances chimiques, les **hormones** qui sont sécrétées dans le sang et interviennent dans le fonctionnement de nombreux organes du corps (rein, foie, appareil cardio-vasculaire, système nerveux, organes génitaux...).

On distingue **3 variétés** d'hormones fabriquées par le cortex surrénalien :

- Les hormones **glucocorticoïdes** (= cortisol) qui permettent une meilleure adaptation du corps aux stress de causes variées (infectieux, traumatique, psychologique...).
- Les hormones **minéralocorticoïdes** (= aldostérone) qui contrôlent la rétention d'eau, de sel et la pression artérielle,
- Les hormones **sexuelles** (= androgènes), mais les principales hormones sexuelles sont fabriquées par les testicules ou les ovaires.

La production de cortisol est « commandée » par une **hormone, l'ACTH**, fabriquée par une glande, l'hypophyse (située à la base du cerveau). L'hypophyse est, elle-même, contrôlée par l'hypothalamus qui se situe dans le cerveau.

■ L'insuffisance surrénale peut être liée à **2 types de mécanismes** :

- **Les glandes surrénales peuvent être directement en cause** : il s'agit d'une insuffisance dite « périphérique » ou « primaire » (maladie d'Addison). Dans ce cas, la « commande » essaie de « réveiller » les glandes et l'on observe un taux élevé d'ACTH dans le sang, responsable d'une pigmentation cutanée accrue (= mélanodermie). Les trois catégories d'hormones surrénales peuvent être concernées, de façon différente, selon le type de maladie.
- **Le système de commande central des surrénales peut être défectueux**, les glandes ne reçoivent plus « l'ordre » de fonctionner : il s'agit d'un déficit dit « central » ou « secondaire » (= insuffisance corticotrope) et le taux d'ACTH dans le sang est insuffisant. Dans ce cas, seules les fabrications du cortisol et des androgènes sont altérées. D'autres hormones non surrénales, fabriquées sous le contrôle de l'hypophyse et de l'hypothalamus, peuvent être déficitaires (exemple : hormone de croissance).

Il existe plus de **20 maladies différentes** avec des particularités selon la cause, l'hormone déficitaire, l'âge de survenue.

■ En France, depuis 1995, est réalisé le **dépistage systématique à la naissance** d'une forme particulière d'insuffisance surrénale, l'**hyperplasie congénitale des surrénales**. L'examen est une simple prise de sang effectuée au talon du nouveau-né. Il permet de repérer un enfant atteint et de mettre en place rapidement, après confirmation du diagnostic, une prise en charge adaptée évitant les complications.

Cause

Ces maladies peuvent être :

• **soit d'origine génétique** :

> **Présentes dès la naissance, ces maladies sont dues à une altération d'un gène** (= mutation du gène) commandant la fabrication d'une protéine. En raison de cette protéine défectueuse, le fonctionnement des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus, peut être altéré.

> **Beaucoup de gènes ont été identifiés**. Une même maladie peut aussi être causée par des gènes différents. Un même gène peut être responsable de maladies différentes.

➔ **Pour évaluer le risque éventuel de transmission intrafamiliale, demandez conseil à votre médecin (conseil génétique).**

• **soit d'origine acquise** :

> **Ces maladies apparaissent au cours de la vie et sont causées par des mécanismes divers altérant le fonctionnement des glandes surrénales, de l'hypophyse ou de l'hypothalamus** (exemples : infection, traumatisme, ablation des surrénales...).

> **Les deux causes principales d'insuffisance surrénale chez l'adulte** (= maladie d'Addison), dues à une altération directe de la surrénale (mécanisme périphérique) sont :

■ **un fonctionnement défectueux du système immunitaire,**

■ **une tuberculose** de la glande surrénale.

> **La prise prolongée de corticoïdes** (en comprimés mais aussi en infiltrations, crèmes, sprays...) est la principale cause d'insuffisance surrénale acquise par « déficit de la commande » (mécanisme central).

Les règles d'or



1. **Prévoyez, en lien avec votre médecin traitant, un suivi médical régulier** avec le médecin spécialiste de l'insuffisance surrénale.

2. **Suivez les prescriptions médicales et prenez votre traitement régulièrement tous les jours** : il s'agit d'un traitement hormonal substitutif quotidien, le plus souvent à vie. **N'interrompez jamais le traitement**, même quand tout va bien. **Respectez et faites respecter les contre-indications médicamenteuses** que vous aura signalées votre médecin (exemple les diurétiques).

3. **Apprenez à repérer les signes « débutants » d'insuffisance surrénale aiguë** (apparition d'une fatigabilité, d'une perte d'appétit, de nausées, des douleurs abdominales, d'accès de pâleur ou de sueurs). **Dans cette situation** :

- doublez ou triplez les doses habituelles d'hydrocortisone,
- surveillez votre poids,
- consultez en urgence votre médecin en l'absence d'amélioration rapide au bout de quelques heures,
- en cas d'aggravation avec apparition de « signes de gravité », suivez le point 4,

• Signalez à votre médecin un facteur favorisant éventuel (fièvre, stress...).

4. **Consultez en urgence à l'hôpital ou appelez (ou faites appeler) le 15 ou le 112** devant l'apparition d'un ou plusieurs « **signes de gravité** », en signalant votre maladie :

- une fatigabilité intense gênant le moindre effort,
- des vomissements incessants,
- une impossibilité à prendre le traitement par la bouche, du fait des troubles digestifs,
- une perte de poids brutale, traduisant une déshydratation,
- un malaise, une perte de connaissance.

5. Afin de prévenir une insuffisance surrénale aiguë, **adaptez préventivement, votre traitement hormonal dans certaines situations** :

- doublez les doses d'hydrocortisone en cas de fièvre et de tout incident (infection, stress...),
- en cas de vomissements ou de diarrhées répétés, le traitement doit être administré par voie intramusculaire ; demandez l'avis de votre médecin afin de prévoir, selon la prescription médicale, la

réalisation pratique de ces traitements à domicile.

6. **Informez de votre maladie les professionnels de santé** (anesthésistes, chirurgiens, médecins, dentistes, infirmiers...) qui pourraient être amenés à vous faire des soins urgents ou programmés et montrez-leur votre carte de soins.

7. **Faites connaître aux personnes de votre entourage les signes d'alerte** de votre maladie, afin qu'elles puissent vous aider, si besoin, à consulter en urgence.

8. **Soyez à jour de vos vaccinations**. Pour cela, consultez votre médecin.

9. **Pratiquez une activité physique** ou sportive adaptée à votre état de santé, le plus régulièrement possible. Demandez conseil à votre médecin. Ayez **une alimentation équilibrée et mangez normalement salé**.

10. A l'école, le médecin scolaire, en concertation avec votre médecin, vous aidera à organiser l'accueil de l'enfant

par la rédaction d'un « **projet d'accueil individualisé** » (PAI).

11. **En cas de projet de grossesse ou de grossesse débutante, prévenez votre médecin. Une prise en charge spécifique**, en lien avec le médecin obstétricien, est nécessaire pour la grossesse et l'accouchement. Si votre **maladie est d'origine génétique**, demandez conseil à votre médecin pour bénéficier d'un **conseil génétique**.

12. **Portez toujours sur vous votre carte de soins, présentez-la à chaque consultation urgente ou non**. Insérez dans le porte-carte votre dernière **ordonnance** de traitement, **le bilan** le plus récent et les « **consignes écrites en cas d'urgence** » ; ces documents vous seront remis par le médecin qui assure votre prise en charge spécialisée.

➔ **Quelques recommandations spécifiques de votre maladie** : à compléter par le médecin qui remplit la carte.

.....

.....

.....

Annexe 4



Laboratoire
CERBA

00001 - 360 02656
01^{er} / 11^{ème} - 590 / 101 S 0016689-T.11

T L
Né(e) le 30.12.82 Sexe : F
Dossier n° :

Transmis par : C H G DE DUNKERQUE
Vos références : 1082941827 / 7207CDC20
Enregistré le : 30.08.2011 Edité le : 02.09.2011
Ex. envoyé(s) au(x) : Laboratoire

ANTICORPS ANTI-21-HYDROXYLASE (R.I.A.)

Prélèvement : 29.08.2011 Sérum ou Plasma 07h 45

47,4 U/ml N: < 1,0

L'enzyme 21-hydroxylase est l'antigène majeur à l'origine des anticorps anti-cortex surrénalien.

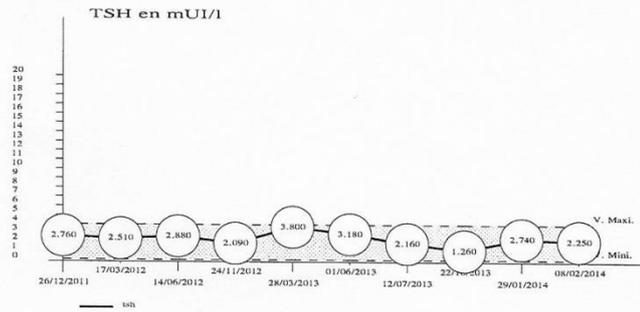
Annexe 5

ENDOCRINOLOGIE

Normales indiquées pour un sujet à jeun, tenant compte de l'âge et du sexe
 Type d'échantillon analysé : sérum ou plasma

		Valeurs de référence	Antérieurs
THYROXINE libre (FT4)	18,0 ng/L	9,3 à 17,0	29/01/14 18,1
Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic			
Sensibilité 0,23 ng/L-Linéarité 0,23 à 77,7 ng/L			
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration			

THYREOSTIMULINE (TSH)	2,250 mUI/L	0,270 à 4,200	29/01/14 2,740
Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic			
Sensibilité 0,014 mUI/L-Linéarité 0,014 à 100 mUI/L			
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration			





CENTRE HOSPITALIER DE DUNKERQUE

130, avenue Louis Herbeaux - B.P. 6.367 - 59385 DUNKERQUE CEDEX 1

LABORATOIRE DE BIOLOGIE

Tél. 03 28 28 59 57 (Ligne directe)
Fax 03 28 28 56 81

Page 001

Presc: **CARDIO/DIABETO 2 OUEST**
Dest : **CARDIO/DIABETO 2 OUEST**

NOM :
Prénom :
Née :
DDN : 30/12/1982 F
No Pat:

No Sej: /CDC20/1
Ref:

Date d'enregistrement: 01/03/14
Heure: 08h35m

HORMONOLOGIE et EPREUVES

T S H Ultrasensible 0,27 μ UI/ml 8,99 29/08/11
(3ème Génération)
Technique: CHIMILUMINESCENCE

VALEURS DE REFERENCE de 0,30 à 4,30 μ UI/ml

T 3 Libre 3,06 pg/ml
Technique: CHIMILUMINESCENCE

VALEURS DE REFERENCE de 2,00 à 4,40 pg/ml

T 4 Libre 15,1 pg/ml
Technique: CHIMILUMINESCENCE

VALEURS DE REFERENCE de 9 à 16 pg/ml

*** Edition finale ***

du 03/05/14 Page 2/3

DDN : 30/12/82 Agé(e) de : 31 ans (F)

CREATININE	6,0 mg/L	5,1 à 9,5	12/07/13
Test enzymatique standardisé IDMS	53,1 umol/L	45,1 à 84,1	8,3
MDRD (estimation du DFG)	116	sup. à 60	
Débit de Filtration Glomérulaire exprimé en ml/min/1.73m ² Par application de la formule MDRD, selon Levey & al. Annals of Internal Medicine(1999) (Modification of Diet in Renal Disease).			
Les résultats de la formule MDRD sont à interpréter en fonction des éléments cliniques. La formule n'est pas adaptée en cas de grossesse, de variations anormales et importantes de la masse musculaire, de régime végétarien strict, de corticothérapie prolongée ou pour des valeurs <20 ml/min/1.73m ² .			
ACIDE URIQUE	37 mg/L	24 à 57	26/03/14
Test colorimétrique enzymatique.	220 umol/L	143 à 339	38
Au cours d'un traitement hypo-uricémiant, la cible est une valeur d'uricémie < 60 mg/l (360 umol/l)			
GLYCEMIE à jeun	0,76 g/L	0,74 à 1,06	26/03/14
Test UV à l'hexokinase	4,22 mmol/L	4,11 à 5,88	0,74
SODIUM	134 mmol/L	136 à 145	26/03/14
Technique ISE indirecte.			133
POTASSIUM	3,5 mmol/L	3,5 à 5,1	26/03/14
Technique ISE indirecte.			3,7

IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
Echantillon : sérum ou plasma

SERODIAGNOSTIC DE LA TOXOPLASMOSE.

Ce jour, le 03/05/14

Ac d'isotype IgG	< 1 UI/ml	26/03/14
Ac d'isotype IgM	< 0,8	<1UI

Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" . Roche Diagnostic
Valeurs de référence :
IgG < 1 UI/ml : absence - 1 < IgG < 29,9 UI/ml : douteux - IgG > 29,9 UI/ml : positif
IgM < 0,8 : absence - 0,8 < IgM < 0,99 : douteux - IgM > 0,99 : positif

Absence d'IgG et d'IgM spécifiques.
ABSENCE D'IMMUNITE PROTECTRICE.
Maintenir une surveillance sérologique mensuelle.
Maintenir les règles hygiéno-diététiques durant la grossesse.

Date de début de grossesse 11/01/14
Date des dernières règles: 23/12/13

ENDOCRINOLOGIE
Echantillon : sérum ou plasma

Valeurs de référence Antérieurs

Référence Prélèvement du **03/05/14**

P V

Résultats de :

né(e) le **30/12/1982** - Agé(e) de 31 ans (F)

Prescripteur :

Prélevé le 03/05/14 à 10h43 par le laboratoire
Enregistré le 03/05/14 à 10h42
Expé le 03/05/14 à 16h34

Résultat Complet

Page 3/3

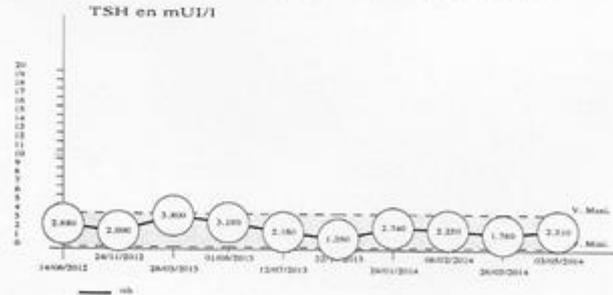
THYROXINE libre (FT4) **13,9 ng/L** 9,3 à 17,0
Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic
Sensibilité 0,23 ng/L-Linéarité 0,23 à 77,7 ng/L
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration

26/03/14
16,1

PENDANT LA GROSSESSE :
1 trimestre : 9,0 - 15,0 ng/L
2 trimestre : 8,0 - 13,0 ng/L
3 trimestre : 7,0 - 12,0 ng/L

THYREOSTIMULINE (TSH) **2,310 mUI/L** 0,276 à 4,200
Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic
Sensibilité 0,014 mUI/L-Linéarité 0,014 à 100 mUI/L
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration

26/03/14
1,780



Annexe 8



Laboratoire de Biologie Médicale

Ouvert du lundi au vendredi de 7h30 à 12h30 et de 13h45 à 18h30 - le samedi de 7h30 à 12h30

7 rue Lavôlier
59140 DUNKERQUE
Tél: 03 20 44 90 00
Fax: 03 20 43 13 75
www.biopath.fr
N° agrément 59-78

Référence Prélèvement du 29/07/14

AL V

Résultats de :

né(e) le 30/12/1982 - Agé(e) de 31 ans (F)

Prélevé le 29/07/14 à 08h37 par le laboratoire
Enregistré le 29/07/14 à 08h38
Edité le 29/07/14 à 16h45

Résultat Complet

Page 3/3

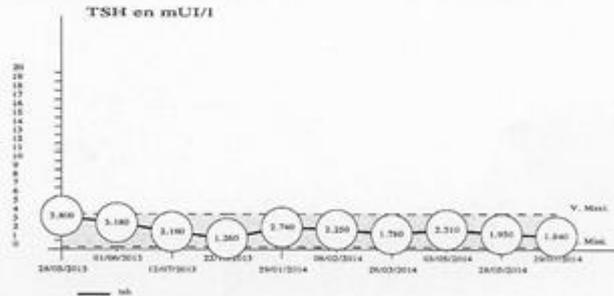
THYROXINE libre (FT4) 11,6 ng/L 9,3 à 17,0 28/05/14
12,0

Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic
Sensibilité 0,23 ng/L-Linéarité 0,23 à 77,7 ng/L
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration

VALEURS NORMALES EN CAS DE GROSSESSE :
1 trimestre : 9,0 - 15,0 ng/L
2 trimestre : 8,0 - 13,0 ng/L
3 trimestre : 7,0 - 12,0 ng/L

THYREOSTIMULINE (TSH) 1,540 mUI/L 0,270 à 4,200 28/05/14
1,950

Technique d'électrochimiluminescence "ECLIA" , Roche Diagnostic
Sensibilité 0,014 mUI/L-Linéarité 0,014 à 100 mUI/L
Si prise de Biotine , prélever au moins 8 heures après la dernière administration



BIOCHIMIE URINAIRE

Valeurs de référence Antérieurs

PROTEINES 0,05 g/L inf. à 0,15
Technique turbidimétrique.

Annexe 9



Comment faire une injection d'Hydrocortisone ?

1. Lavez-vous les mains



2. Installez-vous sur un plan de travail propre



3. Imbibez une compresse de désinfectant et nettoyez la tête du flacon d'Hydrocortisone après l'avoir décapsulée et la tête de l'ampoule d'eau



4. Cassez la tête de l'ampoule d'eau avec la compresse en appuyant au niveau du point blanc



5. Fixez une aiguille jaune sur la seringue ; enlevez le capuchon de l'aiguille



6. Aspirez tout le liquide dans la seringue



7. Transvasez le liquide dans le flacon contenant la poudre ; laissez l'aiguille implantée dans le flacon et agitez doucement le flacon en le tournant entre vos doigts jusqu'à obtenir un mélange homogène ; aspirez tout le mélange obtenu dans la seringue



8. Placez la seringue à la verticale, l'aiguille en haut et tapotez la seringue pour faire remonter les éventuelles bulles d'air puis chassez l'air de la seringue ; ôtez l'aiguille jaune ; placez la 2^{ème} aiguille sur la seringue



9. Désinfectez la zone d'injection (dans la haut de la face externe de la cuisse = couture du pantalon, droite si vous êtes droitier, gauche si vous êtes gaucher)

10. Enlevez le capuchon de l'aiguille et tenez la seringue dans votre main droite, si vous êtes droitier, dans votre main gauche si vous êtes gaucher

11. Tendre la peau de la zone d'injection avec l'autre main



12. Piquez à angle droit rapidement et fermement puis poussez le piston de manière à injecter tout le mélange

13. Retirez l'aiguille de la cuisse ; appliquez une pression avec une compresse ; recouvrez d'un pansement si besoin.



Bibliographie

1. R.L. Humbel. Les polyendocrinopathies autoimmunes. Acomen. Luxembourg. 1999. Vol 5, pp 271-275.
2. C. Garcia, L. Bordier, F. Banal, F. Dutasta, J-V. Malfuson, O. Berets. Stratégie diagnostique devant une suspicion de polyendocrinopathie auto-immune. Médecine et armées. Calaméo. Paris. 2011. Vol 40 n°2, pp 129-134.
3. R. Maréchaud. Polyendocrinopathies autoimmunes. Annales d'Endocrinologie. Elsevier Masson. Poitiers. 2005. Vol 66 n°1, pp 77-79
4. M. Fourati, N. Charfi, N. Rekik, M. Mnif, M. Abid. Cascade auto-immune à propos d'une observation. JIM. Sfax. 2007. N°13 et 14, pp 46-50.
5. H. Agopian. Les polyendocrinopathies auto-immunes : à propos de 86 observations. (Thèse Médecine). Lille. Université Lille 2. 2001.
6. R.L. Humbel. Maladies auto-immunes des glandes endocrines. GEAI infos. Luxembourg. 2002. N°5, pp 1-24.
7. L. Chatenoud, J.F Bach. De la biologie à la clinique. Immunologie 5^{ème} édition Paris. 2008.
8. C. Jublanc, E. Bruckert. L'insuffisance surrénalienne chez l'adulte. Rev Med Interne. Elsevier Masson. Paris. 2016. Vol 37 n°12, pp 820-826.
9. A. Mason, T. Meade, J. Lee, J. Morris. Epidemiological and clinical picture of Addison's disease. Lancet. Londres. 1968. Vol 292, pp 744-747.
10. Campus médecine interne.
http://campus.cerimes.fr/semiologie/enseignement/esemio13/site/html/2_9.html
(consulté le 2/12/14).
11. E. Rousseau, G. Trzepla, JL Wémeau, R Desailoud, H Lefebvre, JJ Parienti. Valeur prédictive des mesures plasmatiques de cortisol et d'ACTH pour l'ajustement du traitement substitutif glucocorticoïde de l'Addisonien. Annales d'Endocrinologie. Elsevier Masson. Lille. 2011. Vol 72, pp 409.
12. Y. Reznik. Traiter l'insuffisance surrénale: pour quels enjeux? Par quels moyens thérapeutiques ?. Presse Médicale. Elsevier Masson. Caen. 2014. Vol 43, pp 438-443.

13. ML. Nunes, A. Tabarin. Les actualités de l'insuffisance surrénalienne. Annales d'Endocrinologie. Elsevier Masson. Bordeaux. 2008. Vol 69, pp 44-52.
14. J. Sibilía. Nouveaux concepts et nouveaux traitements dans les maladies auto-immunes : les dix points d'actualité. Revue du rhumatisme. Elsevier Masson. Strasbourg. 2004. Vol 71, pp 1114-1121.
15. H. Filipsson, JP. Monson, M. Koltowka-Haggstrom, A. Mattsson, G. Johannson. The impact of glucocorticoid replacement regimens on metabolic outcome and comorbidity in hypopituitary patients. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Oxford. 2006. Vol 91, pp 4849-4853.
16. B. Gatta, M. Monsaingeon, A. Tabarin. Insuffisance surrénalienne. Editions Scientifiques et Médicales. Elsevier Masson. Pessac. 2003. Vol 10-015-A-10.
17. Ladsous, JL. Wémeau. Hypothyroïdie de l'adulte. AKOS (Traité de médecine). Elsevier Masson. Lille. 2009. Art 3-0480.
18. JL. Schlienger. Hypothyroïdie acquise de l'adulte. EMC endocrinologie nutrition. Paris. 2001. Vol 10-005-B-10.
19. M. Klein. Suivie d'une hypothyroïdie. Médecine clinique endocrinologie et diabète. Nancy. 2009. PP 98-102
20. C. Cardot-Bauters, M. Ladsous, K. Benomar, M. d'Herbomez, JL. Wémeau. Auto-immunité antithyroïdienne. EMC endocrinologie nutrition. Elsevier Masson. Lille. 2015. Vol 10-002-G-10.
21. M. d'Herbomez, JL. Wémeau. Laboratory support for the diagnosis of auto-immune thyroid diseases. Annales de Biologie Clinique. John Libbey Eurotext. Lille. 2001. Vol 59 n°6, pp 717-723.
22. A. Mayer, J. Orgiazzi. Autoimmunité et thyroïde. EMC endocrinologie nutrition. Elsevier Masson. Paris. 2000. Vol 10 -002-G-10.
23. C. Cardot-Bauters. Thyroïdites. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson. Paris. 2009
24. Université de médecine de la Sorbonne –Endocrinologie
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/endocrino/poly/POLY.Chp.5.2.html>
25. D. Lutron, P. Châtel, P.F. Ceccaldi, C. Davtian, O. Poujade, P. Amate, C. Kather. Thyroïde et grossesse. EMC endocrinologie nutrition. Elsevier Masson. Paris. 2014. Volume 10-010-A-10.
26. D. Glinoeer. Thyroïde et grossesse. Médecine clinique endocrinologie et diabète. Bruxelles. 2004. PP 65-70.

27. P. Caron. Thyroïde et grossesse qui dépister, que faire ?. Médecine clinique endocrinologie et diabète. Toulouse. 2009. PP 15-18.
28. P. Perimenis. Thyroïde et grossesse. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson. Paris. 2009.
29. JL. Wémeau, M. d'Herbomez, P. Perimemis, FL. Vélayoudom. Thyroïde et grossesse. EMC endocrinologie nutrition. Elsevier Masson. Paris. 2005. Vol 10-010-A-10.
30. A. Stagnaro-Green. Optimal care of the pregnant woman with thyroid disease. Journal of clinical endocrinology and metabolism. Washington. 2012. Vol 97 (8), pp 2619-2622.
31. L. De Groot, M. Abalovich, E. Alexander, N. Amino, L. Barbour, R. Cobin, C. Eastman, J. Lazarus, D. Luton, S. Mandel, J. Mestman, J. Rovet, S. Sullivan. Journal of clinical endocrinology and metabolism. Oxford. 2012. Vol 97 (8), pp 2543-2565.
32. L. Guignat. Education thérapeutique des patients insuffisants surrénaliens. Lettre surrénale numéro 2. AFNEM. Paris. 2013. (consulté le 17/10/2015)
33. L. Guignat. Education thérapeutique dans l'insuffisance surrénale : un outil encore insuffisamment utilisé pour éviter ou traiter précocement l'insuffisance surrénale aiguë. Presse Médicale. Elsevier Masson. Paris. 2014. Vol 43, pp 444-452.
34. Cushing infos. <http://www.sfendocrino.org/cushing-infos/traitement-cushing-hydrocortisone.php> (consulté le 02/03/15)
35. Programme d'éducation thérapeutique – Grille d'aide à l'évaluation de la demande d'autorisation par l'ARS. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/etp_grille_aide_evaluation_autorisation_programme_ars_web.pdf (consulté le 02/11/15)
36. M. Loor, D. Giet. Le médecin généraliste face à l'hypothyroïdie frustre périphérique. Revue de Liège. Liège. 2008. Vol 63 (10) pp 600-660.
37. Ordre National des pharmaciens. L'éducation thérapeutique. <http://www.ordre.pharmacien.fr/index.php/Le-pharmacien/Champs-d-activites/L-education-therapeutique> (consulté le 2/05/17)

38. ANSM. Rapport DHEA.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/e759a0c84fa8c3c3e0aa044743244ebb.pdf (consulté le 01/06/16)
39. Diurnal group. Infracort® on track to market.
<http://hardmanandco.com/docs/default-source/company-docs/diurnal-ltd-documents/19.01.17-infacort-on-track-to-market.pdf> (consulté le 02/05/17)
40. ANSM. Médicaments à base de lévothyroxine : diversification de l'offre thérapeutique pour les patients.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f7fcbbdd4aa05b5ff6d1b984bc17ac48.pdf (consulté le 7/12/17)
41. ANSM. Rapport pharmacovigilance Lévothyrox®
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/824c8f2d371ee7b39415859451dc6730.pdf (consulté le 7/12/17)
42. ANSM .Etats des lieux utilisation Lévothyrox® en France.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2771abb19e99145678d17afb57c5ae0d.pdf (consulté le 01/06/16).
43. ANSM. Classification médicaments au cours de la grossesse.
[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
(consulté le 15/11/16).



REÇU le
24 AVR. 2018

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : YOYATTE - HUSSON LAURE INE : 139.70.11507U

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 11 10 5 12 0 1 18 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : D. DINE Prénom : J. TURRY

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 13/4/18
Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : G. GRESSIER Prénom : Bernard

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :
.....
.....

Date : 13/4/18
Signature:

Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

15/18
Le Doyen

D. DECAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : YOYOTTE-HUSSON

Prénom : Laure

**Titre de la thèse : POLYENDOCRINOPATHIES AUTO-IMMUNES DE TYPE II :
Généralités, cas particulier de la grossesse et rôle du pharmacien officinal dans
l'éducation thérapeutique du patient**

**Mots-clés : Polyendocrinopathies, Auto-immunité, Addison, Hypothyroïdie,
Grossesse, Education thérapeutique, Officine**

Résumé :

Les polyendocrinopathies auto-immunes (PEA) de type II, caractérisées par l'association d'une maladie d'Addison, d'une dysthyroïdie auto-immune et parfois d'un diabète de type I, sont définies comme les PEA de l'adulte.

L'étude d'un cas clinique permet de souligner l'importance de l'éducation thérapeutique lors de la prise en charge de ces patients. Il est notamment primordial que les malades acquièrent des compétences d'auto-soins et d'adaptation face à des situations particulières telles que la grossesse.

Le pharmacien d'officine, en tant qu'interlocuteur privilégié du patient, joue donc un rôle crucial dans la compréhension de la pathologie, dans l'adhésion au traitement et dans le bon usage du médicament.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER, Professeur de Pharmacologie – Université de Lille, Pharmacien Hospitalier – CH d'Armentières

Assesneur : Monsieur le Professeur Thierry DINE, Professeur de Pharmacie Clinique – Université de Lille, Pharmacien Hospitalier – CH de Loos-Haubourdin

Membres extérieurs : Monsieur le Docteur David Alapini, Président du Conseil Régional de l'Ordre des Pharmaciens Nord-Pas-de-Calais – Docteur en pharmacie, Dunkerque

Monsieur le Docteur Erick Verlet, Chef du service de Médecine Interne et d'Endocrinologie – Docteur en médecine, CH de Dunkerque